

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA
HEMORAJİK TRANSFORMASYON
GELİŞİMİ İLE HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Nazım KIZILDAĞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Nuray BİLGE

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 18.12.2019 tarih ve 1900365904 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Nazım KIZILDAĞ'ın "Akut İskemik İnme Hastalarında Hemorajik Transformasyon Gelişimi İle Homosistein Düzeyleri Arasındaki İlişki" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 25.12.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri KOÇAK.
Jüri Başkanı

Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Nuray BİLGE
Jüri Üyesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ÖZDEMİR
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji AB.D. Öğr. Üyesi
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnme.....	2
2.1.1. İnme Tanımı	2
2.1.2. Patofizyoloji	2
2.1.2.1. İskemik Hasar Mekanizmaları.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etiyoloji ve Sınıflandırma:	6
2.1.5. Risk Faktörleri	10
2.1.6. Nörogörüntüleme.....	12
2.1.6.1. Beyin Bilgisayarlı Tomografi.....	12
2.1.6.2. Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	13
2.1.7. Tedavi	14
2.1.7.1. Revaskülarizasyon	14
2.1.7.2. Erken Sekonder Profilaksi	17
2.1.8. Akut İskemik İnmede Komplikasyonlar	18
2.2. Hemorajik Transformasyon.....	18
2.3. Homosistein.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	23
3.2. Dışlanma Kriterleri.....	24
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER.....	61



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kardiyo-aortik emboli nedenleri	9
Tablo 2. İskemik inmeye neden olan diğer nedenler.....	10
Tablo 3. İskemik İnme Risk Faktörleri	11
Tablo 4. Akut iskemik inmede İV tPA endikasyonları/kontrendikasyonları	16
Tablo 5. Hiperhomosisteineminin nedenleri	22
Tablo 6. TOAST Sınıflaması.....	24
Tablo 7. Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)	25
Tablo 8. ECASS II'nin tanımlamasına göre kanamalar	26
Tablo 9. Hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen iskemik inme hastaların demografik verileri.....	28
Tablo 10. İskemik inme risk faktörleri ve ilaç kullanımı ile hemorajik transformasyon gelişimi arasındaki ilişki.....	29
Tablo 11. Hemorajik transformasyon ile sistolik ve diastolik kan basınçları, NIHSS ve venöz kan parametreleri arasındaki ilişki	30
Tablo 12. TOAST sınıflaması ile hemorajik transformasyon gelişimi arasındaki ilişki.....	31
Tablo 13. Homosistein düzeyi ile hemorajik transformasyon arasındaki ilişki	31
Tablo 14. Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda semptomatik intraserebral kanama gelişimi ile homosistein arasındaki ilişki.....	32
Tablo 15. ECASS II'ye göre semptomatik ve asemptomatik intraserebral kanama oranları	33
Tablo 16. Homosistein ile ECASS II kanama sınıfları arasındaki ilişki	34
Tablo 17. Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda revaskülarizasyon tedavilerinin oranları	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastalarımızda ECASS II sınıflamasına göre gelişen hemorajik transformasyon örnekleri	27
Şekil 2. Homosistein ile hemorajik transformasyon arasındaki ilişki	32
Şekil 3. ECASS II kanama sınıfı oranları	33



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AHA/ASA	: American Heart Association/American Stroke Association
aPTT	: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı
ASPECTS	: The Alberta Stroke Early CT Score
BBT	: Beyin Bilgisayarlı Tomografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBS	÷ Sistatyonin β sentaz
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntü
DSA	: Dijital substraksiyon anjiyografi
ECASS	÷ European Cooperative Acute Stroke Study
FLAIR	: Fluid attenuation inversion recovery
HI	: Hemorajik İnfarkt
HT	: Hemorajik transformasyon
ICA	: internal karotis arter
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran
İA tPA	İntraarterial doku plazminojen aktivatörü
İV tPA	: İntravenöz doku plazminojen aktivatörü
LACI	: Laküner infarktlar
MCA	: Medial serebral arter
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
NIHSS	÷ Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru
NINDS	: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	÷ N-Metil D-Aspartik Asit
PACI	: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
PH	: Parankimal Hematomu
PLT	÷ Platelet
POCI	: Posterior sirkülasyon infarktları
SKA	: Serebral kan akımı
SPB	: Serebral perfüzyon basıncı

SVR	: Serebral vasküler rezistans
TACI	: Total anterior sirkülasyon infarktları
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF	: 3D time-of-flight
TPA	Doku plazminojen aktivatörü



TEŞEKKÜR

Bilime karşı olan azmi, tutkusu ve titizliği ile her zaman örnek alacağım tezimin tüm aşamalarında bütün hoşgörüsü ile destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nuray Bilge'ye ve tezimin planlama aşamasında tüm bilgi ve birikimiyle katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Ceylan'a,

İlk ve orta eğitim-öğretim hayatım boyunca, bana değer katan tüm saygıdeğer ve çok kıymetli öğretmenlerime,

Nöroloji ihtisasım boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerini benden esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Yalçın Yılıkoğlu, Prof. Dr. İbrahim İyigün, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan Özdemir, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri Koçak, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Şimşek, Dr. Öğr. Üyesi Alper Eren ve Dr. Öğr. Üyesi Recep Yevgi'ye,

Asistanlığım süresince beraber mesleki deneyim kazanmaktan zevk aldığım ve arta kalan zamanda hayata dair güzel anılarıma eklenen tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan mutlu olduğum, işlerini büyük bir özveri ile yapan AÜTF Nöroloji ekibinde yer alan tüm hemşire, hemşir, sekreter ve personellerine,

EMG ve EEG eğitimimde bana sabırla katkıda bulunan Kubilay Dadak, Yakup Kavaz, Habibe Yalçın, Hakan Kaya ve Fatih Koçak'a

Tezimin hazırlanmasında katkıda bulunan sevgili Dr. Murat Ağbaba'ya,

Her zaman bana inanç ve sevgiyle bakan cefakar babama, dua eden yüreği tertemiz anneme, canımın parçaları olan kardeşlerime ve gelişimime katkıda bulunan kocaman aileme,

Tüm zor ve güzel zamanları beraber paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim Çilem'e ve eşimin değerli ailesine,

Zamanlarını çaldığım ve beni affedeceklerini umduğum biricik çocuklarım Mirza ve Yekta'ya,

Ve hayatıma dokunan tüm güzel insanlara... sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Nazım KIZILDAĞ

ÖZET

Akut İskemik İnme Hastalarında Hemorajik Transformasyon Gelişimi İle Homosistein Düzeyleri Arasındaki İlişki

Amaç: Akut iskemik inmeden sonra kan ürünlerinin damar dışına çıkması anlamına gelen hemorajik transformasyonun (HT) mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen, kan-beyin bariyerinin bozulmasının, koagülopatinin ve reperfüzyon hasarının aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir. İskemik inmede bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen hiperhomosisteineminin kan beyin bariyerinin bozulmasını tetikleyebileceği daha önce kanıtlanmıştır. Çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında hemorajik transformasyon gelişimi ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.06.2015 - 31.12.2018 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile Nöroloji kliniğimize yatırılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma kriterlerini karşılayan HT gelişen 113 akut iskemik inme hastası ile kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet eşleştirilerek randomize şekilde oluşturulan HT gelişmeyen 113 akut iskemik inme hastası olmak üzere toplam 226 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, iskemik inme risk faktörleri (alkol ve sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, önceki inme varlığı), hastaneye başvuru sistolik/diastolik kan basınçları ve kan glukoz düzeyleri, revaskülarizasyon tedavi yapılıp yapılmadığı, ilk 24 saatte alınan venöz kan parametreleri ve homosistein düzeyleri kayıtlıdır. Hastalarda inme etiyojisi için TOAST sınıflaması, inme derecesi için NIHSS ve HT sınıflaması için ECASS II kriterleri kullanıldı. İstatistiksel analiz SPSS 20 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 801 akut iskemik inme hastası tespit edildi ve hastaların %16,2'sinde HT gelişmişti. Çalışmaya alınan 113 HT hastasının %55,8'i erkek, %44,2'si kadındı ve hastaların yaş ortalaması 70,64±13,53 idi. HT gelişen hastalarda HT gelişmeyenlere göre iskemik inme risk faktörlerinden hipertansiyon öyküsü varlığı, hastane başvuru sistolik/diastolik kan basıncı değerleri, NIHSS istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$). TOAST sınıflamasına göre inme tipi ile

HT gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı ($p<0,05$) ve HT gelişen hastalarda %47,8 oranında en fazla büyük arter ateroskerozu tespit edildi. HT gelişen hastalarda homosistein düzeyleri ($19,99\pm 13,38$ $\mu\text{mol/L}$), HT gelişmeyen hastalara ($16,53\pm 7,1$ $\mu\text{mol/L}$) göre anlamlı düzeyde yüksekti ($P<0,05$). HT gelişen hastalarda semptomatik intraserebral kanama oranı %27,4 idi ve semptomatik kanama ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). ECASS II sınıflamasına göre en sık gözlenen hemorajik transformasyon tipi %44,2 ile hemorajik infarkt 2, en az %14,4 ile parankimal hematoma 2 idi. Revaskülarizasyon tedavileri ve mekanik trombektomi yapılmasının HT geliştirmeleri yönünde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: HT'nin erken tahmin edilebilmesi, akut iskemik inmenin olumsuz sonuçlarından ve kötü prognozundan kaçınmak için oldukça yararlıdır. Çalışma sonuçlarımıza göre hiperhomosisteinemi akut iskemik inme hastalarında hemorajik transformasyon gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Ayrıca hipertansiyon varlığı, yüksek NIHSS ve hastaneye başvuru yüksek kan basınçları, büyük arter ateroskerozu ve mekanik trombektomi yapılması HT gelişimine etkisi bulunan diğer faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Akut iskemik inme, hemorajik transformasyon, homosistein

ABSTRACT

The Relationship Between the Development of Hemorrhagic Transformation And Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Patients

Objective: Hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke, which means go out of blood vessel of blood products (HT), although the mechanism is not fully understood, blood-brain barrier breakdown, coagulopathy, and reperfusion are thought to develop through. It has been previously proven that hyperhomocysteinemia, considered an independent risk factor in ischemic stroke, can trigger disruption of the blood brain barrier. In this study, we aimed to investigate the relationship between hemorrhagic transformation development and homocysteine levels in acute ischemic stroke patients.

Material and methods: The patients admitted to our neurology clinic with acute ischemic stroke diagnosis between 01.06.2015 - 31.12.2018 were retrospectively evaluated in our study. A total of 226 patients were enrolled in the study, including 113 acute ischemic stroke patients with HT who met the study criteria and 113 acute ischemic stroke patients who did not develop HT, which were randomized by matching age and gender as a control group. Demographic data of the patients, ischemic stroke risk factors (alcohol, smoking, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, atrial fibrillation, presence of previous stroke), the blood pressure and blood glucose levels on admission to hospital, were treated with revascularization therapy, homocysteine levels and venous blood parameters received in the first 24 hours were recorded. TOAST classification for stroke etiology, NIHSS for stroke degree and ECASS II criteria for HT classification were used in patients. Statistical analysis was done using the SPSS 20 program.

Results: In our study, 801 acute ischemic stroke patients were identified and 16,2% of the patients had developed HT. Of the 113 HT patients in the study, 55,8% were male and 44,2% were female and the mean age of the patients was $70,64 \pm 13,53$. The presence of a history of hypertension from ischemic stroke risk factors, systolic/diastolic blood pressure values in hospital admissions and NIHSS were

statistically significant in patients with HT development compared to those without HT development ($p < 0,05$).

According to TOAST classification, there was a statistically significant relationship between stroke type and HT development ($p < 0,05$) and 47,8% of patients who developed HT had the most major arterial atherosclerosis. Homocysteine levels ($19,99 \pm 13,38 \mu\text{mol/L}$) in HT patients were significantly higher than those of non-HT patients ($16,53 \pm 7,1 \mu\text{mol/L}$) ($P < 0,05$). Symptomatic intracerebral hemorrhage rate in HT patients was 27,4% and there was no significant association between symptomatic hemorrhage and homocysteine levels ($p > 0,05$). According to ECASS II classification, the most common type of hemorrhagic transformation was hemorrhagic infarction 2 with 44,2% and parenchymal hematoma 2 with at least 14,4%. There was a statistically significant relationship between revascularization treatments and Mechanical Thrombectomy for HT improvements ($p < 0,05$).

Conclusion: Early prediction of HT is very useful to avoid the negative consequences and poor prognosis of acute ischemic stroke. According to our study results, hyperhomocysteinemia may be a risk factor for the development of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. In addition, the presence of hypertension, high NIHSS and high blood pressure in hospitalization, major artery atherosclerosis and mechanical thrombectomy are other factors that have an effect on HT development.

Keywords: Acute ischemic stroke, hemorrhagic transformation, homocysteine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, vasküler kaynaklı ani gelişen ya da hızla yerleşen fokal serebral fonksiyon kaybına işaret eden belirti ve bulgularla karakterize klinik bir sendromdur. Dünyada her yıl 17 milyonun üzerinde inme gerçekleşmekte ve 6 milyon kişi inme nedeni ile hayatını kaybetmektedir (1). Türkiye’de ölüm nedenleri arasında ikinci en sık neden inmedir (2). Dünyada inmelerin %87’si iskemik inmeler, %10’u hemorajik inmeler, %3’ünü ise subaraknoid kanamalar oluşturmaktadır (3).

Hemorajik transformasyon; iskemik inmenin bir komplikasyonu olup, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemeye gözlenen iskemik dokudaki kanama olarak tanımlanır (4). Hemorajik transformasyon, akut iskemik inmenin doğal seyrinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir veya antiplatelet, antikoagülan veya trombolitik tedavi kullanımıyla gelişebilir (5). Hemorajik transformasyon mekanizmasının tam olarak anlaşılmasına rağmen, kan beyin bariyeri bozulmasının, koagülopatinin ve reperfüzyon hasarının aracılık ettiği düşünülmektedir (6).

Homosistein, metiyonin metabolizmasının toksik, kükürt içeren bir ara maddesidir. Hiperhomosisteinemi, bozulmuş homosistein metabolizmasının veya geri dönüşüme katılan önemli kofaktörlerdeki eksikliklerin bir sonucu olarak, bağımsız bir iskemik inme risk faktörü olarak kabul edilir (7). Önceki çalışmalarda; homosisteinin, kan beyin bariyerinin bozulmasını tetikleyebileceği kanıtlanmıştır (8). Yao ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; homosistein, intravenöz trombolitik verilen akut iskemik inme hastalarında tedavi sonrası hemorajik transformasyon ve kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (9).

Akut iskemik inme hastalarında yüksek homosistein düzeylerinin, hemorajik transformasyon gelişiminin öngörülmesine katkıda bulunacağını düşünüyoruz. Biz de çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında gelişen hemorajik transformasyon ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme

2.1.1. İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü; akut inmeyi, 24 saatten uzun süren veya bu süreçte ölümlle sonuçlanan, hızla yerleşen fokal veya global beyin fonksiyonlarının damar dışı bir nedene bağlanamayan klinik bulgulardaki bozukluk olarak tanımlamaktadır. 24 saatten kısa süren damarsal olaylara bağlanan fokal nörolojik bozukluklar ise Geçici İskemik Atak olarak tanımlanmaktadır. Ancak klinik bulguların 24 saatten kısa sürüp, radyolojik olarak infarkt bulguları olanlarda inme olarak sınıflanmaktadır (10).

İnmelerin %87'si iskemik inmeler, %10'u hemorajik inmeler, %3'ünü ise subaraknoid kanamalar oluşturmaktadır (3).

2.1.2. Patofizyoloji

İskemiden sonra nörogörüntülemeadaki değişiklikler ve bu değişikliklerin progresyonunun anlaşılabilmesi için serebral kan akımının kritik eşiğin altına düşmesinden sonra gelişen patofizyolojik olayların anlaşılması çok önemlidir.

İnsan beyni vücut kütleinin %3'ünden azını oluşturduğu halde istirahatte iken; vücuttaki oksijenin %20'sine, glukozun da %25'ine yakınıni tüketmektedir ve global serebral kan akımı yaklaşık olarak 50-55 ml/100gr beyin dokusu/dakikadır. Beyinin tümü için bu miktar 750-900 ml/dak veya istirahattaki kalp debisinin yaklaşık %15-20'sidir (11).

Serebral kan akımı (SKA) beyinin beslenmesini sağlar. Serebral vasküler rezistans (SVR) ve serebral perfüzyon basıncı (SPB) SKA'nı etkileyen faktörlerdir (SKA=SPB/SVR). SKA değişiklikleri, SPB'nin normal ve sabit olduğu durumlarda SVR'daki değişikliklerden kaynaklanır. Küçük arter veya arteriyol çapı değişimleri SVR'ı belirler (12).

Serebral metabolizma hızı, sistemik arteriyel kan basıncı, parsiyel CO2 basıncı, parsiyel O2 basıncı, viskozite, vücut ısısı, intrakraniyal basınç değişimleri, barbitüratlar ve vazoaaktif ilaçlar SKA'nı etkiler (13).

SVR değişiklikleri ile belli bir limite kadar SKA sabit tutulmaya çalışılır. Serebral kan akımında ciddi bir değişiklik olmadan, sistemik arteriyel kan basıncının belirli değerler arasında dalgalanması otoregülasyon mekanizması ile mümkün olmaktadır. Bu mekanizma primer olarak prekapiller rezistanstaki değişikliklerle sağlanır. Otoregülasyon bozulursa SKA pasif olarak arteriyel kan basıncını izler. Otoregülasyon, serebrovasküler hastalığı olanlarda sağlam veya bozulmuş olabilir, inme veya subaraknoid kanama durumlarında ise kısmen veya tamamen bozulur (14).

SPB'daki düşüş, SKA'da kademeli bir düşüşe neden olur. SKA 20-25 ml/100gr/dak'ya düşene kadar iskemi bulguları görülmez, 10 ml/100gr/dak'nın altına düştüğünde ise enerji yoksunluğu görülür. SKA kısa süre içinde tekrar sağlanamazsa depolarize olmuş nöronlar ölürler. End arterler tarafından beslenen alandaki hücreler iskemi durumunda hızla ölür ve buraya iskemik çekirdek denir. İskemik çekirdeğin etrafında "penumbra" denen değişkenlik gösteren bir bölge bulunur. Penumbradaki nöronlarda henüz iskemik depolarizasyon gelişmemiş olup elektriksel inaktivite vardır. İskemi ile birlikte serebral ödem de sıklıkla görülür ve hasarın ilk döneminde kan beyin bariyerinin sağlam olduğu nöronal şişmeye sitotoksik ödem denir. Hasarın derecesine bağlı olarak 2-3 gün içinde kan beyin bariyeri bozulur, bu da plazma proteinlerinin beyin dokusuna girmesine ve serebral ödemin artmasına yol açar. Bu tür ödeme de vazojenik ödem denir (15).

2.1.2.1. İskemik Hasar Mekanizmaları

Hücrel Enerji Azlığı: Enerji üretimi neredeyse tamamen oksidatif fosforilasyona bağımlı olan beyin dokusunda iskemi sırasında en önemli olay kan akımı azalması sonrası yeterli miktarda oksijen ve glukoz sağlanamamasıdır. Bu nedenle hücrelerin enerji kaynağı olarak gerekli olan ATP yapımında bozulma başlar. Böylece hücre zarında iyon gradiyentlerini sağlayan enerji bağımlı iyon pompalarının

fonksiyonları da bozulur ve bu da hücrelerin depolarizasyonuna, şişmesine ve sonuçta nekrotik mekanizmaların tetiklenmesine yol açar (16).

Eksitotoksiste: Enerji/iyon pompa yetmezliği ve geri alımdaki bozuklukların sonucu olarak ekstraselüler ortamda nörotoksik olan glutamat birikir. Ekstraselüler ortamda glutamat artışı non-NMDA ve NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasına yol açar. Non-NMDA reseptörlerinin uyarılması hücre içerisine yüksek miktarda sodyum ve su girişine neden olarak özellikle dendritlerde şişmeye katkıda bulunur. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ise buralarda daha fazla olan kalsiyuma bağımlı bazı enzimlerin (fosfolipazA2, kalpain, siklooksijenaz ve nitrik oksit sentaz) aktivasyonuna neden olur (17, 18).

Kalsiyum Sitotoksitesi: İskemiden sonra voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ve NMDA reseptörleri aracılığıyla ekstraselüler, endoplazmik retikulum ve mitokondri başta olmak üzere intraselüler kaynaklardan sitoplazmaya doğru yoğun bir kalsiyum akışı olur (18, 19). Kalsiyumun bu denli artışı lipaz, proteaz ve endonükleazlar gibi destrüktif enzimleri aktive eder ve serbest radikal oluşumunu da arttırarak hücre ölümünü tetikler. Serbest radikaller ise ortamdan kalsiyum atılmasını engelleyici bir etki ile kısır döngüyü tetikler (20).

Oksidatif-Nitratif Hasar: Sınırlı düzeyde anti-oksidan mekanizmaları olan nöronlar, oksidatif-nitratif hasara çok açıktır. Normalde metabolizmanın bir yan ürünü olarak ortaya çıkan süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türevleri; katalaz, süperoksit dismutaz, peroksiredoksinler, glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon, vitamin C ve E gibi antioksidanlarca etkisiz hale getirilirler. Ancak iskemi ile ve özellikle de reperfüzyon ile oksijen sağlanınca çok daha fazla miktarda oksijen radikali ortaya çıkar ve bunlar antioksidan temizleme mekanizmasının kapasitesini aşar (21). İskemide kalsiyum artışı nedeni ile normalde fizyolojik sınırlarda olan nitrik oksit toksik düzeylere ulaşır ve süperoksit ile reaksiyona girerek daha güçlü olan peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit ve reaktif oksijen radikalleri hücre içerisinde proteinler, lipidler, nükleik asitler ve karbonhidratlar ile etkileşime girerek zarar verirler. Ayrıca bunlar kan beyin bariyerini bozarak vazojenik

ödeme neden olurlar, mikrodolaşımı bozarlar ve lökositlerin de hasarlı alana geçip hücre hasarına katkıda bulunmasını sağlarlar (16).

Peri-infarkt Yayılan Depresyon Dalgaları: İskemide aşırı glutamat salınımı ve ekstraselüler potasyum birikimi nedeni ile perienfarkt yayılan ve kortikal yayılan depresyon dalgası adı verilen bu dalgalar, hücrelerde zaten var olan enerji yetmezliğini ve iyon dengesizliğini daha da belirginleştirerek, penumbradaki hasarın derinleşmesini sağlar (22).

İnflamasyon: İnflamatuar yanıtta, mikroglia ve astrositlerin aktivasyonuna ek olarak sitokinler vasıtasıyla hasar bölgesine gelen lökositler de rol oynar. İnflamasyon; hasarlı dokunun tamiri için gerekli olsa da, erken dönemde hasarın artmasına, mikrovasküler staza ve kan beyin bariyerinde hasara neden olur. İskemiden 4-6 saat sonra kandaki lökositler özellikle nötrofiller, adezyon molekülleri (selektinler (E ve P selektin), interselüler adezyon molekülü-1 ve integrinler vb.) aracılığı ile damar duvarına yapışarak beyin dokusuna ulaşırlar. Ortama salınan interlökin-1 ve tümör nekroz faktör- α gibi proinflamatuar sitokinler de bu sürece katkıda bulunur (23).

İskemide Mikrovasküler Hasar: İskemi yalnızca nöronal ve glial yapılarda hasara yol açmaz, damarsal yapılarda da belirgin değişimler ortaya çıkar. Endotel geçirgenliği artar, bazal lamina ve hücreler arası matriks yıkılır kan beyin bariyerinin seçici geçirgenliği ve serebral otoregülasyon bozulur (16, 24). İskemi/reperfüzyon hasarında en önemli mekanizmalar olan; endojen plazminojen aktivatörleri ile plazminojenin aktive olması, matriks metalloproteinazların salınımı ve mikro damarlara adezyon gösteren nötrofillerden özel granüler enzimlerin salınması gibi bazal laminanın yıkılmasına ve dolayısıyla kan beyin bariyeri geçirgenliğinin bozulmasına neden olan birçok mekanizma vardır (25).

İskemik inme; trombotik inme (büyük damar ve küçük damar tipleri), embolik inme (bilinen/bilinmeyen kalp ve/veya arter faktörü), sistemik hipoperfüzyon (Watershed veya Border Zone inme) veya venöz tromboz şeklinde ortaya çıkabilir. Akut inmelerin çoğunda (% 85-90) birincil olay, sebep ne olursa olsun beynin vasküler beslenmesinin tehlikeye girmesidir. Düşük solunum rezervi ve aerobik metabolizmaya

tam bağımlılık, beyin dokusunu iskeminin etkilerine karşı özellikle savunmasız kılar. Kollateral dolaşımın varlığı nedeniyle beynin etkilenen bölgesinde geniş bir spektrum aralığı genellikle gözlenir. Bu nedenle, beyin parankiminin (çekirdek) bir bölümü derhal ölür, diğer bölümleri (penumbra) ise iyileşme potansiyeli ile kısmen hasarlanabilir (26). İskemiye bağlı penumbra alanı tespit edilirse revaskülarizasyon stratejileri büyük önem taşımaktadır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünyadaki; ölümler, koroner arter hastalıklarından (%14,8) sonra 2. sırada %11,8 ile inmeye bağlı olmaktadır (27). İnme Ülkemizde de ölüm nedeni olarak ikinci sırayı almakta (28) ve özürllükte ise %5,9 oranıyla 3. sırada yer almaktadır (2).

Yaşla birlikte inme prevalansı artmakta olup 65 yaş ve altı kişilerde 176/100000, 65 yaş üzerinde ise 300/100000 dir (29, 30). Ülkemizde ise Hacettepe üniversitesi tıp fakültesi ulusal hastalık yükü çalışmasına göre inme prevalansı 254/100000 olup, 191000'e yakın kişi inme ve komplikasyonları ile yaşamaktadır (28).

İnmede insidans yaşla birlikte artmakta olup, 55 yaş sonrası için her on yılda bir ikiye katlanmaktadır. Yaşlara göre inme insidansı 35-44 yaş aralığında 30-120/100000, 65-75 arası 670-970/100000'dir (31). Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 65 yaş ve üzeri kişilerde ise total inme insidansı yıllık 76-119/100000'dir (32). İnme insidansı ülkemizde ise 177/100000 olup, 132000'e yakın yeni inme olgusu görülmektedir (28).

2.1.4. Etiyoloji ve Sınıflandırma:

İnme heterojen bir hastalık olup; tanı alan her hastada, uygun sınıflandırma yapılarak bu nedenlerden en muhtemel olanın saptanması, prognoz tayini ve uygun tedavi seçimi için büyük bir önem taşımaktadır (33). İnmelerin; %87'si iskemik inmeler, %10'u hemorajik inmeler, %3'ünü ise subaraknoid kanamalar oluşturmaktadır (3).

1991’de Bamford ve arkadaşları; potansiyel etyolojiye yer vermeden klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlardır (34). Bu sınıflamada iskemik inme dört ayrı grup içinde değerlendirilmiştir; Bu sınıflama ile erken dönemde prognozla ilgili belirli bir oranda tahmin yapılabilmektedir.

- 1) TACI (total anterior sirkülasyon infarktları),
- 2) PACI (parsiyel anterior sirkülasyon infarktları),
- 3) POCI (posterior sirkülasyon infarktları),
- 4) LACI (laküner infarktlar).

İskemik inmede birçok sınıflandırma yöntemi önerilmiş olsada en yaygın kullanılan sistem TOAST sınıflamasıdır (33). TOAST sınıflaması, Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) için geliştirilen ve etiyolojiyi esas alan iskemik inme alt tip sınıflandırma sistemidir. İskemik inmeli hastalar, bu çalışmada nörogörüntüleme özellikleri, renkli doppler ultrasonografi, ekokardiyografi, anjiyografi, klinik bulguları ve diğer laboratuvar verileri göz önüne alarak sınıflandırmışlardır. Bu sınıflamaya göre iskemik inme 5 ana gruba ayrılmıştır (35).

- 1) Büyük arter ateroskleroza
- 2) Kardiyoembolizm
- 3) Küçük damar oklüzyonu
- 4) Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme
- 5) Sebebi bilinmeyen inme
 - a-Belirlenmiş iki ya da daha fazla sebep
 - b-İnceleme yapılmamış olma durumu
 - c-Yetersiz inceleme

Büyük arter ateroskleroza: İskemik inmelerin %15-40’a yakını oluştururlar (33). Bu hastalarda; muhtemelen ateroskleroza bağlı beyin veya boyun damarlarının, kritik (>%50) stenozu veya oklüzyonunu gösteren klinik veya görüntüleme bulguları vardır. Klinik bulgular arasında serebellar, serebral kortikal fonksiyon (afazi, motor bozukluk, vs.) bozuklukları veya beyin sapı bulguları bulunur.

Zayıf nabız vuruşları, karotis üfürümü, intermittan klodikasyon ve aynı vasküler alanda tekrarlayan geçici iskemik inme hikâyesi klinik tanıyı destekler. Nörogörüntüleme 15 mm'in üzerindeki kortikal, subkortikal hemisferik, serebellar lezyonların ve beyin sapı infarktının varlığı, potansiyel olarak büyük arter aterosklerozuna bağlıdır. Uygun bir intrakraniyal ve veya ekstrakraniyal arterin; %50'den fazla oranda dopler ultrasonografik veya anjiyografik bir yöntem ile belirlenmiş stenozu gereklidir. Kardiyak emboli sebepleri tanısız testler ile dışlanmalıdır (35).

Kardiyoembolizm: İskemik inmelerin %20-35'ini oluştururlar ayrıca transtorasik/transösefagial ekokardiyografinin ve uzun dönem kardiyak ritim monitörlerinin kullanılması ile daha sık saptanmaya başlamıştır (33). Kalp kaynaklı bir emboliye bağlanan arteriyel oklüzyon hastalarını tanımlar. En az bir tane kardiyak emboli kaynağının saptanması, olası veya olanaklı bir kardiyoemboli tanısı için gereklidir. Klinik ve görüntüleme bulguları, büyük arter aterosklerozunda görülenlere benzerdir. Birden fazla vasküler alanda geçirilmiş geçici iskemik atak veya inme gibi sistemik emboli bulgusu, kardiyoembolik inme tanısını düşündürür. Tromboz veya embolinin büyük arter aterosklerozuna bağlı muhtemel sebepleri ekarte edilmelidir. Emboliye neden olan kardiyojenik patolojiler, yüksek ve düşük riskli sebepler diye ikiye ayrılır (35) (Tablo 1).

Tablo 1. Kardiyο-aortik Emboli Nedenleri (33)

Yüksek Riskli Nedenler	Düşük Riskli Nedenler
<ol style="list-style-type: none">1. Sol atriyal trombüs2. Sol ventriküler trombüs3. Atriyal fibrilasyon (kronik, paroksizmal)4. Atriyal flutter5. Hasta sinus sendromu6. Son 1 ayda geçirilmiş miyokard enfarktüsü7. Romatizmal kapak hastalığı8. Biyoprostetik veya mekanik kalp kapakları9. Ejeksiyon fraksiyon <%28 olduğu kronik myokard enfarktüsleri10. Dilate kardiyomyopati11. Endokardit (enfektif veya non-bakteriyel trombotik)12. Papiller fibroelastom13. Sol atrial miksoma14. Sistemik embolizm ve patent foramen ovale birlikteliği	<ol style="list-style-type: none">1. Mitral annüler kalsifikasyon2. Patent foramen ovale3. Atriyal septal anevrizma4. Trombüs içermeyen sol ventriküler anevrizma5. Sol atriyal duman6. Ejeksiyon fraksiyonunun <%30 olduğu konjestif kalp yetmezlikleri7. Çıkan aorta veya arkus aortada kompleks atherom plakları8. Diğer nedenler

Yüksek riskli kardiyοembolik nedenler daha geniş infarktlara sebep olur ve inme nedenleri arasında en kötü prognoza sahip olan gruptur. Düşük riskli nedenler, diğer ana inme nedenlerinden biri olmadığında inme etiyojisinden sorumlu tutulabilir (33).

Küçük damar oklüzyonu: İskemik inmelerin %15-30'una yakın bölümünü oluşturmaktadır. Mikroaterom plakları, lipohyalinozis veya embolik nedenlere sekonder özellikle bazal gangliaların, beyin sapının ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu penetan arterlerinde tıkanıklık gelişmesi sonucu oluşurlar. Nörogörüntüleme de çapı 20 mm'den küçük infarktlar olarak görülürler. İyileşme bakımından en iyi prognoza sahip olup tekrarlama riski en düşük inme tipidir. Daha çok saf duysal sendrom, saf motor sendrom, sensori-motor sendrom, dizartri-beceriksiz el ve ataksik hemiparezi gibi klinik bulgularla başvurular (33).

Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme: İskemik inmelerin %5'ine yakın bir bölümünü oluşturmaktadır. Daha çok kardiyak ve aterosklerotik risk faktörü bulunmayan gençlerdeki inmelerden sorumludurlar (33) Tablo 2.

Tablo 2. İskemik İnme Neden Olan Diğer Nedenler (33)

1. Antifosfolipid antikor sendromu	13. Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları
2. Arteriyel diseksiyon	14. Migren ilişkili inme
3. CADASIL	15. Mitokondrial hastalıklar
4. Damar duvarı hastalıkları (dolikoektazi, anevrizma...)	16. Moyamoya hastalığı
5. Dissemine intravasküler koagülasyon	17. Orak hücreli anemi
6. Fabry hastalığı	18. Primer veya sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri
7. Fibromusküler displazi	19. Sinüs ven trombozu
8. Heparin ilişkili trombositopeni	20. Sneddon sendromu
9. Hiperviskozite sendromları	21. Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom
10. Hipoperfüzyon sendromları	22. Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
11. İlaç kullanımı ilişkili inmeler	23. Vazokonstriksiyon/vazospazm
12. İyatrojenik nedenler	24. Diğer nedenler

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

Sebebi bilinmeyen inme: İskemik inmelerin %15-40'ına yakın bir grupta bir inme sebebi bulunamamıştır (33).

- Kriptojenik inme gerekli tüm tetkiler yapılmıştır ancak bir inme etiolojisi bulunamamıştır.
- Herhangi bir nedenle yeterli incelemenin yapılamadığı durumlar
- Aynı zamanda birden fazla sebebin bulunduğu inme grubunu oluşturmaktadır

2.1.5. Risk Faktörleri

İskemik inme tanı ve tedavisinde tüm ilerlemelere karşın iskemik inmeden korunmada yine de en iyi yol vasküler risk faktörlerinin kontrol edilmesi olan yani birincil koruma yöntemleridir. Risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ele alınmaktadır (36) Tablo 3.

Tablo 3. İskemik İnme Risk Faktörleri (37, 38)

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
1. Yaş	1. Hipertansiyon
2. Cinsiyet	2. Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intolerans
3. Irk	3. Sigara kullanımı
4. Aile öyküsü	4. Alkol tüketimi
5. Genetik faktörler	5. Diyet ve beslenme
	6. Fiziksel inaktivite
	7. Bel/kalça oranı ve obezite
	8. Psikososyal nedenler
	9. Atriyal fibrilasyon
	10. Diğer kardiyak nedenler
	11. Hiperlipidemi ve lipid metabolizma bozuklukları
	12. Hava kirliliği
	13. Kronik inflamasyon
	14. Enfeksiyon ve sepsis
	15. Böbrek hastalıkları
	16. Uykuda solunum bozuklukları
	17. Asemptomatik karotis stenozu
	18. İlaç kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı
	19. Hiperkoagülabilité
	20. Migren
	21. Oral kontraseptif /Postmenapozal hormon tedavisi
	22. Hiperhomosisteinemi

Çok merkezli, çok sayıda hasta ile yapılan randomize epidemiyolojik çalışmalara göre risk faktörleri kontrol edildikleri zaman inme insidansının azalacağı gösterilmiştir. Tedavi uyumu ile inme insidansının düşeceği belirlenen risk faktörleri, kesinleşmiş risk faktörleri olarak değerlendirilirken, diğer risk faktörleri ile iç içe geçmesi nedeni ile daha az sebep sonuç ilişkisi gösteren risk faktörleri ise “kesinleşmemiş risk faktörleri” olarak değerlendirilmektedir (37). Yine çok merkezli çalışmalar olan INTERSTROKE 1 ve INTERSTROKE 2 çalışmalarına göre inmelerin %90’ının potansiyel olarak değiştirilebilir 10 risk faktörü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durum da aslında inmelerin çok büyük oranda önlenbilir olduğunu ortaya koymaktadır (36). Yine 2013 yılında bir çalışmadaki verilerle yapılan bir meta-analizde toplam 17 risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; fizyolojik (yüksek sistolik kan basıncı, yüksek açlık kan şekeri, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek total kolesterol

düzeıı, düşük glomerüler filtrasyon hızı), sigara (aktif ve pasif içicilik), fiziksel inaktivite, diyet içeriğine ait riskler (yüksek sodyum, şekerli içecekler, az sebze, az meyve, az tam tahıl, alkol tüketmek), hava kirliliğı ve çevresel riskler (çapı 2,5 mikrondan küçük partiküller, evlerde kullanılan katı yakıt, kurşun maruziyeti) olarak sıralanmıştır (29).

2.1.6. Nörogörüntüleme

Akut inme tanısı öncelikle klinik öykü ve fizik muayeneye dayalı olarak konur (39). Akut inme şüphesi olan hastada acil nörogörüntüleme, klinik olarak çoğı zaman birbirinden ayırt edilmesi güç olan iskemik inme ile hemorajik inme arasında bilgi vermesinin yanında inme taklitçileri gibi diğerklinik durumlar hakkında fikir vermesi bakımından gereklidir. İnmenin etkilediğı alanı ve muhtemel etyolojiyi gösterebilmesi yönü ile radyoloji acil serviste hastaların tedavi alternatiflerinin belirlenmesi ve yönlendirilmesi konusunda da kilit öneme sahiptir (40). İnme hastalarında; zamanın çok önemli olmasından dolayı, görüntüleme tetkiki için diğerklinik hastalara göre önceliğı olmalıdır (41).

2.1.6.1. Beyin Bilgisayarlı Tomografi

Beyin Bilgisayarlı Tomografi (BBT), akut inmede değerlendirilirken yanıtlanması gereken ilk soru nörolojik problemin nedeninin görülüp görülmediğidir. İskemiden başka benzer klinik tabloyu taklit edebilecek hipertansif kanama, tümör, subdural kanama, kitle içine kanama, vasküler malformasyon veya venöz oklüzyon BBT’de dışlanabilir (42). İlk birkaç saatte BBT çoğunlukla normaldir ve acil durumlarda ki amacı intraserebral kanama olasılığının dışlanmasıdır. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) akut dönemdeki kanamada BT ile korele olduğu literatürde gösterilmiş olmakla birlikte MRG’nin değerlendirilmesi daha fazla tecrübe gerektirirken, BBT’de kanamanın tespiti çok daha kolaydır (43). Ancak MRG, iskeminin erken dönem teşhisinde daha üstündür ve bu durum küçük kortikal infarktlar ve küçük laküner infarktlar için daha da öne çıkmaktadır (44). BBT’de akut iskemik inmenin erken bulguları; arterde hiperdens görünüm, gri/ beyaz cevher ayrımının kaybolması, parankimal hipodansitenin başlaması, sulkal silinme ve kitle etkisidir (45,

46). Bu erken görüntüleme bulguları, zamanında gelen bir hastada intravenöz fibrinolitik tedavi için dışlama kriteri değildir (47).

BBT’de görülen iskemik değişikliklerin tedavi ve sonlanım üzerindeki etkisinin incelenmesi için iki görüntüleme ölçütü önerilmiştir. Bunlardan uygulanması daha basit olan ve orta serebral arter alanının üçte birinden fazlasında hipodansite olması halinde pozitif olarak kabul edilen ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) kriteridir (48). ECASS kriteri pozitif hastaların, intravenöz doku plazminojen aktivatöründen (İV tPA) faydalanma oranının biraz daha düşük olduğunu işaret eden ve İV tPA’dan dolayı kanama riskinin arttığını gösteren literatür mevcuttur (45, 49). Ancak bu öngörüğü kanıtlanmayan çalışmalarda vardır. Diğer görüntüleme ölçütü ise, “The Alberta Stroke Early CT Score (ASPECTS)” tir (50). ASPECT skorü; akut iskemik inmede ön dolaşımaki erken iskemik değişiklikleri standardize etmek için geliştirilmiş bir derecelendirme sistemidir. Geniş NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke) çalışmasında ASPECTS’in İV tPA’dan yararlanmayı klinik olarak tahmin edici bir faktör olduğu kanıtlanamamıştır (51).

Willis poligonunu oluşturan damarların, özellikle de proksimal oklüzyonlarını; BBT anjiyografi, dijital substraksiyon anjiyografisine (DSA) yakın başarı oranlarıyla gösterebilmektedir. BT anjiyografi, arkus aortadan vertekse dek ince kesit kalınlığında elde edilmelidir (52).

2.1.6.2. Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme

İskemik inmenin hiperakut döneminde (ilk 3-6 saat) patolojik bulguların BT ile saptanma şansı düşüktür. Bundan dolayı akut inmede iskeminin ortaya konmasında MRG tetkiki, özellikle de difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) standart hale gelmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler, akut iskemi varlığını olaydan dakikalar sonra ortaya koyabilmektedir (53). DAG; hiperakut dönemde, iskemik alanı göstermede, BT’den ve ayrıca FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerden de daha üstündür (54). Gradyent eko MRG sayesinde, hiperakut dönemdeki kanamayı göstermede BT ile MRG benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (55). SVO protokollü MRG’de bulunması gereken sekanslar;

1. Difüzyon ağırlıklı görüntüler
2. T1A turbo spin eko
3. T2A turbo spin eko
4. FLAIR (fluid attenuation inversion recovery)
5. Gradyent eko sekanslar.

Ayrıca gerektiğinde; penumbra varlığını göstermek için perfüzyon MRG, intrakranyal majör arteryal yapıların değerlendirilmesi için 3D time-of-flight (TOF) MR anjiyografinin de protokolde bulunması önerilmektedir (53).

Akut infarktta; DAG, en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemi olarak gözükmekte olup kontrastsız BBT veya diğer MRG sekanslarından çok daha iyidir. DAG, suyun moleküler hareketine duyarlı bir yöntemdir. Suyun bölgesel olarak hareketinde azalmanın olduğu bölgeler DAG sekansında hiperintens “Apparent Diffusion Coefficient” (ADC) haritalarında ise hipointens olarak görülür. İnfarkt bulgularını kısa sürede göstermesinden dolayı trombolitik tedavi için zamana karşı mücadele verilirken erken tanı açısından DAG ve ADC görüntüleme yöntemleri çok değerlidir. Çok erken zamanlarda bile DAG infarkt bölgelerini göstermede yüksek sensitivite (%88-100) ve spesifiteye (%95-100) sahiptir (56).

2.1.7. Tedavi

Akut iskemik inme tedavisinde en önemli faktör zamandır. Beyin, kan dolaşımından yoksun bırakıldığı her saat için 3,6 yıl yaşlanır (57). Akut iskemik inmede tedavinin birincil amacı akut dönemde perfüzyonun tekrar sağlanması, böylece nörolojik bozulmanın, uzun süreli sekellerin ve ölümlerin azaltılmasıdır. Akut iskemik inmede tedavi; revaskülarizasyon, erken sekonder profilaksi, nöroproteksiyon ve komplikasyonlara yönelik müdahaleleri kapsar (58).

2.1.7.1. Revaskülarizasyon

IV Tromboliz: AHA/ASA(American. Heart Association/American Stroke Association) tarafından önerildiği gibi, İV tPA infüzyonu, semptomların

başlamadan sonraki ilk 3 saat içinde başvuran hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. Tedavi penceresi uygun hastalar için 4,5 saate uzatılabilir (47, 59). İV tPA infüzyonu yalnızca uygun hastalara (Tablo 4) verilebilir (47). İV tPA ile tedavi edilen akut iskemik inme hastalarının \geq %50'sinde 60 dakikada kapı iğne zamanı hedeflenmelidir. Ve ayrıca İV tPA ile tedavi edilen akut iskemik inme hastalarının \geq %50'sinde; 45 dakika içinde kapı iğne zamanına ulaşmak ikinci bir hedef olarak makul olabilir (47). İV tPA'nın dozu; kurallara uygun olarak, 60 dakika boyunca 0,9 mg/kg (maksimum doz 90 mg) verilir, dozun %10'u 1 dakika boyunca bolus olarak verilir (47). İV tPA ile ilgili komplikasyonlar, semptomatik intrakraniyal kanama (%6), majör sistemik kanama (%2) ve anjiyoödemdir (% 5) (47).

İntraarterial tromboliz: İntraarterial doku plazminojen aktivatörü (İA tPA)'nın orta serebral arter tıkanıklığı nedeniyle 6 saatten önce majör iskemik inme geçiren ve İV tPA yapılamayan dikkatle seçilmiş hasta grubu için faydalı olabileceği önerilmektedir. Henüz intraarteriyel uygulama için FDA tarafından onaylanmış bir trombolitik bulunmamaktadır. Bu nedenle birinci basamak tedavi olarak İA tPA değil, mekanik trombektomi önerilmektedir. İntraarteriyel tedavi ile İV tPA uygulamasını karşılaştıran yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle sistemik kanama riski gibi nedenlerle İV tPA uygulanamayan hastalarda tercih edilmektedir. Klinik sonuç İV tPA uygulamasında olduğu gibi uygulama zamanına bağımlıdır (56). İntravenöz trombolizle birlikte intraarteriyel uygulama, major arter tıkanmalarında daha hızlı rekanalizasyon sağlanmasını amaçlamaktadır. Bu yöntemin en yararlı olduğu hasta grubunun tek başına İV tPA'nın başarısızlık riskinin yüksek olduğu distal karotis interna, proksimal medial serebral arter (MCA) veya baziler arter gibi büyük intrakraniyal arter tıkanmaları olan hastalar olduğu belirtilmektedir (56).

Endovasküler mekanik trombektomi: Pıhtı yükünün fazla olduğu, distal karotis oklüzyonu ve proksimal orta serebral arter oklüzyonu gibi vakalarda intravenöz trombolitik tedavi ile rekanalizasyon oranları düşük olup ve yapılan çalışmalar sonucunda endovasküler tedavi stratejileri geliştirilmiştir.

Tablo 4. Akut iskemik inmede İV tPA endikasyonları/kontrendikasyonları (60)

Akut iskemik inmede İV tPA endikasyonları	Akut iskemik inmede İV tPA kontrendikasyonları
<ol style="list-style-type: none">1. İnme semptomları başladıktan 4,5 saat içinde başvurmuş olmak2. NIHSS ile nörolojik defisitinin saptanmış olması3. BBT ile intrakraniyal kanamanın olmadığı gösterilmesi4. Kontrendikasyonların hiçbirinin olmaması	<ol style="list-style-type: none">1. Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise2. Görüntüleme herhangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama3. BBT de demarke ve geniş hipodansite4. Sistolik kan basıncı > 185 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 110 mmHg5. Trombositopeni <100000 mm³6. INR >1,7 ve aPTT > 40 saniye
Göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri, ama hastaların çoğu için İV tPA uygundur. İV tPA verilebilir.	Dışlama kriteri değildir. İV tPA verilebilir.
<ol style="list-style-type: none">1. Başlangıç zamanının belirlenememiş olması2. Uyanma anında fark edilen inme3. Son 3 ay içinde kraniyal/spinal cerrahi4. Son 3 ay içinde kraniyal/spinal travma5. Son 3 ay içinde iskemik inme6. Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama7. Son 3 hafta içinde genitouriner kanama8. Son 3 hafta içinde majör cerrahi9. Son 2 hafta içinde majör sistemik travma10. Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek arterlere ponksiyon11. İntrakraniyal kanama öyküsü12. NOAK (non-vitamin K antagonisti oral anti-koagülan) kullanımı (son 48 saatte)13. Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz14. İleri karaciğer yetmezliği, siroz15. Aort diseksiyonu16. İnfektif endokardit17. Sistemik malignite18. İntrakraniyal intraaksiyel tümör veya kitle19. İntrakraniyal AVM20. Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ)21. Perikardit22. Son 7 gün içinde dural ponksiyon	<ol style="list-style-type: none">1. BT’de hiperdens arter işareti2. Minör inme (NIHSS <5)3. Majör inme (NIHSS >22)4. Hızlı düzelen hasta5. İnsidental intrakraniyal anevrizma6. Ekstraaksiyel intrakraniyal tümör7. Servikokraniyal arter diseksiyonu8. İleri yaş (>80 yıl)9. Demans10. Epileptik nöbet11. İnme öncesi mobilitiyi engellemeyen özür lülük12. Hiperglisemi13. Hipoglisemi14. Menstrüel kanama15. Hamilelik16. Akut miyokard infarktüsü (non-STEMİ, posterior veya inferior STEMİ)17. İntrakardiyak trombus18. Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidogrel kullanımı19. İV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT < 40 saniye)20. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 saniye, anti-faktör Xa normal

IV: İntravenöz, tPA: Doku plazminojen aktivatörü, BT: Bilgisayarlı tomografi, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, aPTT: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı, AVM: Arteriovenöz malformasyon, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru

Mekanik pıhtı tedavisi; trombüsün parçalanması, çıkartılması ve trombolitik penetrasyonunun artırılması şekillerinde uygulanabilir. Farklı cihazlarla; trombüsün kavranarak çıkartılması, aspire edilmesi veya stentle damar arasına sıkıştırdıktan sonra çıkartılması yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde seçilmiş vakalarda (≥ 18 yaş olan, inme öncesi modifiye rankin skoru: 0-1 olan, internal karotis arter (ICA) veya MCA segment 1 (M1) oklüzyonu olan; NIHSS ≥ 6 , ASPECTS ≥ 6 olan hastalara 6 saat içerisinde stent ile mekanik trombektomi önerilmektedir. Akut anterior dolaşım iskemik inmesinde ise uygunluk kriterlerini karşılayan 6-24 saat öncesine kadar normal olduğu bilinen hastalarda mekanik trombektomi yapılabilmektedir (47). İV tPA'da olduğu gibi, mekanik trombektomi ile tedaviye olabildiğince çabuk başlanmalıdır. İV tPA için uygun hastalar, endovasküler tedavi düşünülse bile İV tPA almalıdır. Mekanik trombektominin deneyimli bir inme merkezinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir (47).

2.1.7.2. Erken Sekonder Proflaksi

Antiagregan tedavi: Akut iskemik inme hastalarında eğer kardiyembolik neden saptanmadı ise inme tekrarlama riskini azaltmak için antiagregan ilaçların kullanımı önerilir. Akut iskemik inmeli hastalarda 24 ila 48 saat içinde asetilsalisilik asit (160-300 mg) başlanması, IV trombolitik alan hastalarda antiagreganın 24 saat sonra başlanması önerilmektedir. Asetilsalisilik asit dışındaki oral antiagreganların akut iskemik inmedeki faydaları net olarak bilinmemektedir. Minör inmeli hastalarda ikili antiagregan tedavi (aspirin ve klopidogrel) 24 saat içinde başlanıp 21 gün devam edilmesinin, belirti başlangıcından 90 güne kadar olan sürede erken sekonder inme önlenmesi için yararlı olduğu gösterilmiştir (47)

Antikoagulan tedavi: Akut iskemik inme hastalarında etiyolojide eğer atriyal fibrilasyon tespit edilirse nörolojik bulguların başlangıcından 4 ila 14 gün sonra oral antikoagulan başlanması önerilmektedir. Antikoagulan tedavi olarak varfarin, dabigatran, apiksaban ve rivaroksaban kullanılmaktadır. Yeni nesil oral antikoagulanlar olan dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban yalnızca non valvuler atriyal fibrilasyonlu hastalarda kullanılmaktadır. Daha az hemorajik inme ve intrakranial kanamaya neden olmaları varfarine karşı en önemli avantajlarıdır. Ayrıca

ilaç ve gıdalarla daha az etkileşime girmeleri ve antikoagülan etkilerinin daha hızlı başlaması nedeniyle de daha avantajlıdır (61).

Nöroprotektif Tedavi: Revaskülarizasyon/reperfüzyon elde edilinceye kadar iskemik hasardan etkilenmiş ancak henüz nekroze olmamış dokuların korunması nöroprotektif tedavilerin hedefini oluşturmaktadır. Mevcut klinik çalışmalarda akut iskemik inmede etkinliği gösterilmiş bir nöroprotektif ajan mevcut olmasa da, akut dönemde kan basıncı, vücut ısısı, glisemi kontrolü ve oksijenizasyon direkt nöroproteksiyon ile alakalı olup akut inme hastalarında çok dikkatli takip edilmelidir (58).

2.1.8. Akut İskemik İnmede Komplikasyonlar

Sistemik ve nörolojik pek çok komplikasyon, akut iskemik inmeden sonra ortaya çıkabilir. Hastaların özelleşmiş inme merkezlerinde takip ve tedavisinin sağlanması ile bu komplikasyonların en aza düşürülmesi mümkün olacaktır. İdrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, pulmoner emboli ve yatak yaraları en sık gözlenen erken dönem sistemik komplikasyonlardır. Hastanın hemodinamik olarak stabil olduğu en erken zamanda mobilize olması bu komplikasyonların gelişmesini engellemeye büyük katkısı olacaktır (58). Beyin ödemi, hemorajik transformasyon ve epileptik nöbetler, iskemik inmeden sonra en çok karşılaşılan nörolojik komplikasyonlar olup hastaların bu açılardan dikkatli takibi yapılmalıdır (58).

2.2. Hemorajik Transformasyon

Hemorajik transformasyon; iskemik inmeden sonra, kan ürünlerinin damarlardan ekstrevasyonu anlamına gelir, iskemik inme vakalarının %10-%40'ında görülür (62). Hemorajik transformasyon, iskemik inmenin doğal seyrinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir veya antiplatelet, antikoagülan veya trombolitik tedavi kullanımıyla gelişebilir (5). Hemorajik transformasyon mekanizmasının tam olarak anlaşılmasına rağmen, kan-beyin bariyerinin bozulmasının, koagülopatinin ve reperfüzyon hasarının aracılık ettiği düşünülmektedir (6). İskemik inme, reperfüzyon

hasarı ve hemorajik transformasyonun hepsi kan beyin bariyerinin bozulması ile ilişkilidir (63).

İskemik hasar, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase'in aktivitesini bozar ve bu da proteaz ve serbest radikal üretimini içeren bir hücrel ve metabolik düzensizlik kaskadları vasıtasıyla kan beyin bariyerin bozulmasına yol açar. Bazal laminanın bütünlüğü ve sıkı kavşaklar sonuçta tehlikeye girerek beyin parankimine kanın ekstrevasyona izin verir (6, 63). Ayrıca iskemi, normal serebrovasküler anatomi ve fizyolojiyi daha da bozan güçlü bir enflamatuar yanıtla sonuçlanır (64). Hayvan çalışmalarında, iskemi (65) veya reperfüzyonun (66, 67) neden olduğu metalloproteinazların salınımı ve aktivasyonu hemorajik transformasyona yol açan bazal laminanın parçalanmasıyla sonuçlanır (68). Bunun yanısıra hayvanlarda umut verici bir çalışma, metalloproteinaz aktivasyonunu ve serbest oksijen radikal oluşumunu inhibe eden ilaçların kullanımı ile hemorajik transformasyon insidansının azaldığını göstermiştir (69). Kan beyin bariyerinin bozulma derecesi iskeminin süresine bağlıdır (70). Bu nedenle, iskemi sonrası kan akımının geç sağlanması, reperfüzyon hasarı yoluyla hemorajik transformasyon gelişim riskini artırır ve hemorajik transformasyon gelişimi yalnızca pıhtılaşma kademesine bağlı olmayabilir (71).

Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile yapılan trombolitik tedavi, iskemik beyni başarılı bir şekilde reperfüze edebilir, ancak kullanımını sınırlayan hemorajik transformasyon oranını artırır. Son veriler, tPA'nın nörovasküler üniteye sinyal aktivitelerinin bazı potansiyel nörotoksik yan etkilerden sorumlu olduğunu göstermektedir. Pıhtı erimesindeki amaçlanan rolünün yanı sıra, tPA ayrıca beyinde hücre dışı bir proteaz ve sinyal molekülüdür. Özellikle, tPA, beyin gelişimi ve plastisitesi sırasında matriksin yeniden biçimlenmesine aracılık eder. NMDA tipi glutamat reseptörü ile etkileşerek, tPA potansiyel olarak eksitotoksik kalsiyum akımlarını yükseltebilir. Ayrıca, belirli konsantrasyonlarda, tPA vazoaktif olabilir. Son olarak, inmeden sonra matriks metalloproteinaz düzensizliğinin artmasıyla tPA, hücre dışı matriks bütünlüğünü bozabilir ve nörovasküler hücre ölümü, kan beyin bariyeri sızıntısı, ödem ve kanama risklerini artırabilir (70, 72).

İnmeli hastalarda hemorajik transformasyon ile bir dizi klinik faktör ilişkilendirilmiştir. İnme şiddeti ve infarktüs boyutu, hemorajik transformasyon ile en iyi korelasyon gösteren faktördür (73). Diğer önemli faktörler arasında; yaş artışı, bazal sistolik kan basıncı, hipertansiyon, serum glukoz ve antiplatelet kullanımı bulunur (62). İnsanlarda yapılan 55 çalışmanın meta-analizinde; artan yaş, yüksek inme şiddeti, daha yüksek glukoz düzeyi, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, önceki antiplatelet kullanımı, lökoarayoz ve tedavi öncesi beyin görüntülemesinde gözle görülür bir akut serebral iskemik lezyon tPA ile ilişkili hemorajik transformasyon prediktörleri olarak bildirmiştir (74).

Hemorajik transformasyonun en yaygın kullanılan sınıflandırmalarından biri Avrupa Kooperatif Akut İnme Çalışması II (ECASS II) [hemorajik infarkt (HI1 ve HI2) ile parankimal hematomu (PH1 ve PH2)] sınıflamasıdır (75). HI1 infarkt bölgesinde küçük hiperdens peteşi ile karakterize edilirken, HI2 infarktüs bölgesi boyunca daha birleşik hiperdens yoğunluk gösterir. Her iki türde de kütle etkisi yoktur. PH1, kütle etkisi olan ve infarktüs bölgesinin %30'undan azını kaplayan homojen hiperdens yoğunluğu belirtir ve PH2 ise önemli kütle etkisi ile infarkt bölgesinin %30'dan fazlasını kaplayan homojen hiperdens yoğunluğunu belirtir (70).

2.3. Homosistein

Homosistein, metiyonin metabolizmasının toksik, kükürt içeren bir ara maddesidir (7). Homosistein, hayvansal protein kaynaklarında bol miktarda bulunan esansiyel amino asit olan metiyoninden elde edilir. Metiyonin, DNA metilasyonu ve kreatin ve fosfatidilkolin sentezi gibi diğer bazı biyokimyasal işlemlerde olduğu gibi, bir metil donörü olarak işlev gören ara S-adenosilmetionin vasıtasıyla homosisteine dönüştürülür. Homosistein, metiyonine tekrar metillenebilir veya transsülfürasyon ile sisteine dönüştürülebilir (76, 77). Hiperhomosisteinemi, bozulmuş homosistein metabolizmasının veya geri dönüşüme katılan önemli kofaktörlerdeki eksikliklerin bir sonucu olarak, bağımsız bir iskemik inme risk faktörü olarak kabul edilir (7). Uzun süreli yüksek homosistein seviyesi, oksidatif stres, protein homosisteinilasyonu ve Ca⁺² disregülasyonu içeren karmaşık işlemleri başlatır. Epigenetik değişikliklere

parelel olarak bu olaylar apoptozis, nöronal ölüm ve iskemik inme olarak ortaya çıkan kan beyin bariyeri düzensizliği ile sonuçlanabilir (78, 79, 80, 81).

Kalıtsal hiperhomosisteineminin nedeni geniş ölçüde remetilasyon bozuklukları ve transsulfürasyon defektlerine ayrılabilir (82, 83). Remetilasyon bozukluklarında; homosisteinin metiyonine yeniden metillenmesi için, 5,10-MTHFR ile katalize edilen bir reaksiyonda 5,10-metilentetrahidrofolattan üretilen 5-metil tetrahidrofolat formunda bir metil donör gerekir. Nüfusun yaklaşık %10'u MTHFR için genin kodlama bölgesinde nokta mutasyonu olan homozigottur (677 C → T polimorfizmi) (84, 85). Transsulfürasyon defektleri ise şiddetli hiperhomosisteinemi (> 100 µmol / L) ve homosistinürinin nadir görülen genetik nedeni olup, 100000 canlı doğumun yaklaşık birinde otozomal resesif özellik olarak kalıtılan sistotiyonin β-sentazın homozigot eksikliğidir (83).

Homosisteini metiyonine dönüştüren metabolik(metilasyon) yol, metiyonin sentaz tarafından katalize edilir ve temel bir kofaktör olarak folik asit(5-metil tetrahidrofolat) ve B12 vitamini (kobalamin) gerektirir. Homosisteini sistotiyonine dönüştüren metabolik (transsulfürasyon) yolak, sistotiyonin β-sentaz tarafından katalize edilir ve kofaktör olarak B6 vitaminini gerektirir. Bu nedenle, homosisteinin toplam plazma konsantrasyonu; folik asit (B9), siyanokobalamin (B12) ve piridoksinin (B6) kan konsantrasyonlarından etkilenir. Homosisteini etkileyen faktörler Tablo 5'de gösterilmiştir. Açlıkta homosisteinin böbrekteki metabolizma ve klirensi engellendiği için serum kreatinini arttıkça total serum homosisteini artar (76)

İskemik inmede bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen hiperhomosisteinemi (7); önceki çalışmalarda, kan beyin bariyerinin bozulmasını tetikleyebileceği kanıtlanmıştır (8). Daha önce yapılan iki çalışmada; homosistein, intravenöz trombolitik verilen akut iskemik inme hastalarında tedavi sonrası hemorajik transformasyon ve kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (9, 86).

Çalışmamızda akut iskemik inme hastalarında gelişen hemorajik transformasyon ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Tablo 5. Hiperhomosisteineminin nedenleri (76)

Genetik faktörler	Fizyolojik faktörler
<ol style="list-style-type: none">1. 5,10-Metilenetrahidrofolat redüktaz C677T homozigotluğu (ortak)2. Sistatyonin gama liyazı (yaygın)3. Sistatyonin β sentaz (CBS) defektleri için heterozigozite (nadir)4. Homosistinüri (homozigoz CBS) (çok nadir)	<ol style="list-style-type: none">1. Artan yaş2. Erkek cinsiyet3. Menopoz4. Azalan glomerüler filtrasyon hızı5. Artan kas kütlesi
Yaşam tarzı faktörleri	Hastalık durumu
<ol style="list-style-type: none">1. Azaltılmış bir B vitamini alımı (folat, vitamin B12 , vitamin B6)2. Sigara içmek3. Kahve4. Alkol tüketimi5. Fiziksel hareketsizlik	<ol style="list-style-type: none">1. B vitamin eksikliği (inflamatuar barsak hastalığı dahil malabsorpsiyon nedeniyle)2. Böbrek yetmezliği3. Hipotiroidi4. Diabetes mellitus5. Sedef hastalığı6. Maligniteler
İlaçlar	
<ol style="list-style-type: none">1. Lipit düşürücü - kolestiramin, nikotinik asit, fibrik asit türevleri (örneğin, fenofibrat). (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri homosisteini etkilemez)2. Antikonvülsanlar - fenitoin, karbamazepin.3. Cinsiyet hormonları - androjenler4. Antiromatizmal ilaçlar - metotreksat5. Diğer; siklosporin, diüretikler, levodopa, metiyonin yükleme (oral, intravenöz, peritoneal), teofilin, trimetoprim	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; 01.06.2015 - 31.12.2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı kliniğine, akut iskemik inme tanısı ile yatırılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hasta verilerine otomasyon sistemi, arşiv ve hasta dosyalarından ulaşıldı. İskemik inme tanısı ile takip edilen 801 hasta tespit edildi. Yapılan taramada çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini karşılayan homosistein düzeyi çalışılan ve hemorajik transformasyon gelişen 113 iskemik inme hastası çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu; aynı tarih aralığında kliniğimizde takip edilen, homosistein düzeyi çalışılan ve hemorajik transformasyonu gelişmeyen 113 iskemik inme hastası, yaş ve cinsiyet eşleştirilerek randomize şekilde oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların; demografik verileri, etiyolojik risk faktörleri (alkol ve sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, atrial fibrilasyon, önceki inme), hastaneye başvuru sistolik/diastolik kan basınçları ve kan glukozu, revaskülarizasyon tedavi yapılıp yapılmadığı (İV tPA ve endovasküler girişim), ilk 24 saatte alınan venöz kan parametreleri (HbA1C, LDL, HDL, kolesterol, trigliserit, vitamin B12, folik asit) ve homosistein düzeyleri kayıtları.

Tüm hastalar TOAST (Tablo 6) (35) sınıflamasına göre sınıflandırıldı. İnme derecesi için National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Tablo 7), hemorajik transformasyon sınıflamasında ECASS-II (Tablo 8) (87) kriterleri kullanıldı. Ayrıca hemorajik transformasyon gelişen hastalar; asemptomatik intraserebral kanama ve semptomatik intraserebral kanama olarak ikiye ayrıldı. Semptomatik intraserebral kanama; NIHSS puanlarında 4 ve/veya daha fazla bir artışla nörolojik bozulmaya ya da ölüme yol açan hemorajik transformasyon olarak tanımlandı.(88, 89).

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Klinik ve nörogörüntüleme sonrası akut iskemik inme tanısı konan hastalar
- 18 yaş üstü hastalar

3.2. Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Geçici iskemik atak tanısı alan hastalar
- Beyin tümörü veya metastatik sistemik malignitesi olanlar
- Akut kafa travması olanlar
- Gebeler
- Daha önce hemorajik inme geçirenler

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme statistical package for social sciences (SPSS) for Windows 20 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogovo-Smirnov testi ile Skewness ve Kurtosis değerlerine bakıldı. Normal dağılım sergileyen değişkenler için n, ortalama, standart sapma değerleri kullanıldı. Normal dağılım sergilemeyen değişkenler içinde ortanca değerler verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma numerik verilerde student t testi ve Anova testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi yapıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki- Kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 6. TOAST Sınıflaması

1. Büyük arter aterosklerozi
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme
5. Sebebi bilinmeyen inme
a. Belirlenmiş iki ya da daha fazla sebep
b. İnceleme yapılmamış olma durumu
c. Yetersiz inceleme

Tablo 7. Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS)

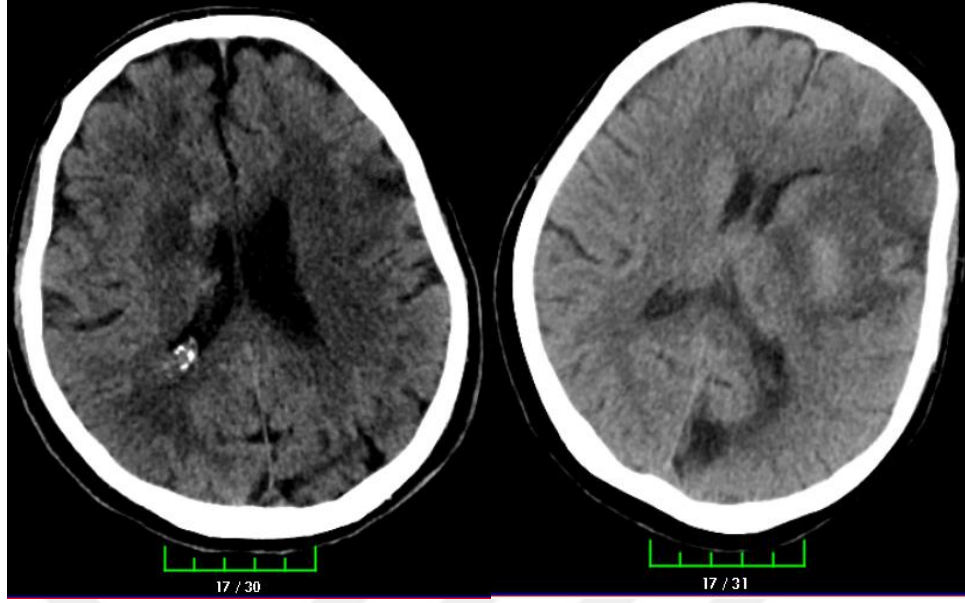
1a. Bilinç durumu
0: Uyanık
1: Hafif uyarana hemen cevap var
2: Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap var
3: Cevapsız veya sadece refleks cevap var
1b. Sorular (Kaç yaşındasınız, hangi aydayız gibi)
0: İki soruya doğru cevap
1: Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri)
2: İki soruya yanlış cevap (veya afazi, koma)
1c. Emirler (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)
0: İkisini de yapıyor
1: Birisini yapıyor
2: Hiçbirini yapamıyor
2. Bakış 0: Normal
1: Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi
2: Gözlerde zorlu deviyasyon, total parezi
3. Görme alanı
0: Kayıp yok,
1: Parsiyel hemianopsi
2: Komplet hemianopsi
3: Bilateral hemianopsi veya körlük
4. Fasiyal Paralizi
0: Yok
1: Hafif paralizi, nazolabial oluk silik, fasiyal asimetri
2: Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın)
3: Yüzün üst veya altında tek veya çift taraflı tam paralizi, koma
5. Motor kol (Oturarak 90 derece, yatarak 45 derece olarak 10 sn havada tutulur)
5a. Motor kol sağ 5b. Motor kol sol
0: Normal
1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı
2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar)
3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz)
4: Hiç hareket yok
x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi
6. Motor bacak 6a. Motor bacak sağ 6b. Motor bacak sol
0: Normal
1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı
2: Yerçekimine direnemedi (tutabilse de yatağa çarpar)
3: Minimal hareket var (tam kaldıramaz)
4: Hiç hareket yok
x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi

Tablo 7. (devamı)

<p>7. Ataksi 0: Yok (afazik veya hemiplejik) 1: Tek ekstremitede var. 2: Üst ekstremitede var. x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi</p> <p>8. Duyu 0: Normal 1: Hafif/orta tek taraflı kayıp(dokunulduğunu hisseder) veya afazik/uyanıklık bozukluğu 2: Tam tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hissedemiyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3</p> <p>9. Konuşma 0: Normal 1: Hafif-orta şiddette afazi (ama kısmen de olsa iletişimi var) 2: Ağır afazi (hiç iletişim kurulamıyor veya bilgi alışverişi sağlanamıyor) 3: Sözel ifade veya anlama yok veya komada</p> <p>10. Dizartri 0: Yok 1: Hafif-orta şiddette (ama anlaşılabilir) 2: Anlaşılamaz artikülasyon veya anartri veya mutizm x: Entübasyon veya mekanik engel</p> <p>11. İhmal 0: Normal veya değerlendirilemedi (görme kaybı) 1: Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede söndürüyor (taddil veya vizuel). 2: Birden fazla modalitede ihmal</p>

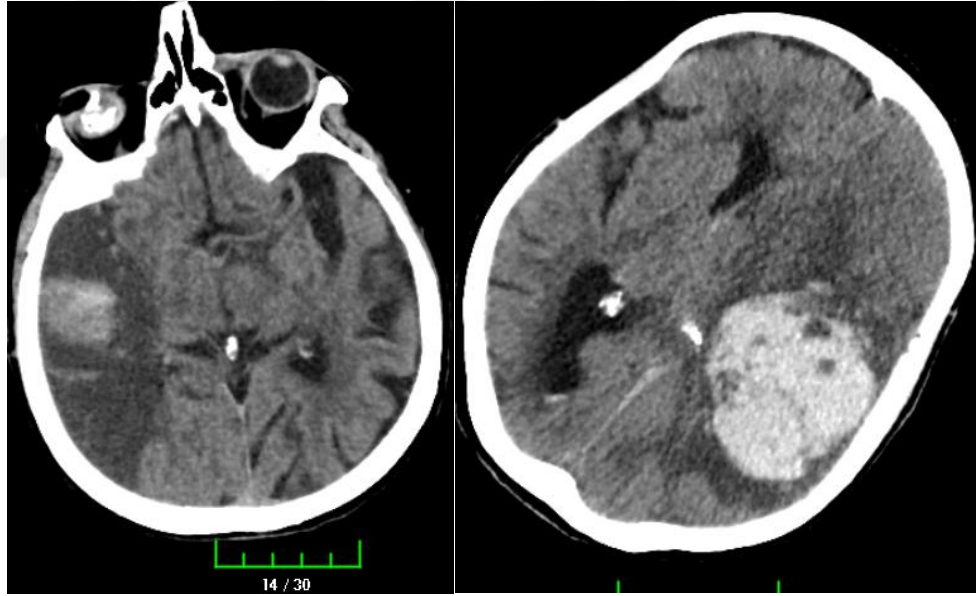
Tablo 8. ECASS II'nin tanımlamasına göre kanamalar

<p>1) Hemorajik infarkt (Hİ): Yer kaplayıcı etkisi olmayan peteşial infarkt Hİ Tip 1: Küçük peteşi (infarktın sınırlarında) Hİ Tip 2: Daha birleşme eğiliminde olan peteşi (infarktın içinde)</p> <p>2) Parankimal hematoma (PH) : Yer kaplayıcı etkisi olan kanama PH Tip 1: İnfarkt alanının %30 dan azını kaplayan hafif düzeyde yer kaplayıcı etkisi olan kanamalar PH Tip 2: Belirgin yer kaplayıcı etkisi olup, infarkt alanının %30'undan fazlasını kaplayan kanama</p>
--



a) Hemorajik İnfarkt 1

b) Hemorajik İnfarkt 2



c) Parenkimal hematoma 1

d) Parenkimal hematoma 2

Şekil 1. Hastalarımızda ECASS II sınıflamasına göre gelişen hemorajik transformasyon örnekleri

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı kliniğine 01.06.2015 - 31.12.2018 tarihleri arasında, akut iskemik inme tanısı ile yatırılan hastalarda yapılan retrospektif taramada, akut iskemik inme tanısı ile takip edilen 801 hastanın 130 (%16,2)'unda hemorajik transformasyon geliştiği tespit edildi. Hemorajik transformasyon gelişen hastalardan; gebe (1), beyin metastazı ve tümör (2), 18 yaş altı (1), daha önce hemorajik inme geçiren (3) ve homosistein düzeyi verisi eksik (10) olan toplam 17 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışmamızda; hemorajik transformasyon gelişen 113 akut iskemik inme hastası ile yaş ve cinsiyet eşleşmeli randomize olarak seçilen hemorajik transformasyon gözlenmeyen 113 akut iskemik inme hastası olmak üzere toplam 226 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Hemorajik transformasyon gelişen hastaların %55,8'i erkek, %44,2' si kadındı. hemorajik transformasyon gelişen hastaların yaş ortalamaları $70,64 \pm 13,53$ (minimum 27, maksimum 94) olarak tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen iskemik inme hastalarının demografik verileri

		Hemorajik Transformasyon		
		Var, n (113)	Yok, n (113)	Toplam n (226)
Yaş Ortalama \pm sd		70,64 \pm 13,53	70,54 \pm 13,58	70,59 \pm 13,52
Cinsiyet n (%)	Erkek	63 (%55,8)	63 (%55,8)	126
	Kadın	50 (%44,2)	50 (%44,2)	100

Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişen hastalarda median kanama günü 4 olup, minimum 1. gün maksimum 16. gün olduğu tespit edildi. Ortalama kanama günü $4.8 \pm 3,3$ gündü.

Hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen her iki grupta iskemik inme risk faktörleri (alkol ve sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, önceki inme varlığı), ilaç kullanımı (antihipertansif, antikoagulan, antiplatelet, lipit düşürücü ilaç) öykülerinin varlığı araştırıldı ve bu faktörler iki grup arasında karşılaştırıldı. Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda

% 62 hipertansiyon, %31 diabetes mellitus, %30 koroner arter hastalığı, %26,6 atrial fibrilasyon, %17,6 önceki inme, %18,6 sigara kullanımı, %6,2 alkol kullanımı vardı. İskemik inme risk faktörlerinden sadece hipertansiyon öyküsü varlığı ile hemorajik transformasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ve hemorajik transformasyon gelişen hastalarda hipertansiyon varlığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo10). Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda %53 antihipertansif, %16 antikoagulan kullanımı, %27,4 antiplatelet kullanımı, %9,8 lipid düşürücü ilaç kullanımı öyküsü vardı. Hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında ilaç kullanım öyküsü açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 10).

Tablo 10. İskemik inme risk faktörleri ve ilaç kullanımı ile hemorajik transformasyon gelişimi arasındaki ilişki

		Hemorajik Transformasyon, n(%)		P
		Var	Yok	
Hipertansiyon	Var	70 (%62)	50 (%44,2)	0,008
	Yok	43 (%38)	63 (%55,8)	
Diabetes Mellitus	Var	35 (%31)	28 (%24,8)	0,187
	Yok	78 (%69)	85 (%75,2)	
Kroner Arter Hastalığı	Var	34 (%30)	31 (%27,4)	0,384
	Yok	79 (%70)	82 (%72,6)	
Atrial Fibrilasyon	Var	30 (%26,6)	31 (%27,4)	0,50
	Yok	83 (%73,4)	82 (%72,6)	
Önceki inme	Var	20 (%17,6)	23 (%20,4)	0,367
	Yok	93 (%82,4)	90 (%79,6)	
Sigara	Var	21 (%18,6)	18 (%16)	0,363
	Yok	92 (%81,4)	95 (%84)	
Alkol	Var	7 (%6,2)	5 (%4,4)	0,384
	Yok	106 (%93,8)	108 (95,6)	
Antihipertansif ilaç	Var	60 (%53)	52 (%46)	0,176
	Yok	53 (%47)	61 (%54)	
Antikoagulan	Var	18 (%16)	19 (%16,8)	0,50
	Yok	95 (%84)	94 (%83,2)	
Antiplatelet	Var	31 (%27,4)	37 (%32,8)	0,234
	Yok	82 (%72,6)	76 (%67,2)	
Lipid düşürücü İlaç	Var	11 (%9,8)	9 (%8)	0,408
	Yok	102 (%90,2)	104 (%92)	

Ki- Kare Testi

Hemorajik transformasyon gelişen hastaların hastaneye başvuru sistolik/diastolik kan basıncı ortalamaları ($156,9 \pm 24,7/90 \pm 16,7$ mmHg), hemorajik transformasyon gelişmeyenlerin sistolik/diastolik kan basıncı ortalamalarına ($146,7 \pm 22,1/83 \pm 11,8$ mmHg) göre anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 11). Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda ortalama kan glukoz ($162 \pm 81,9$ mg/dL) LDL ($123,9 \pm 39,9$ mg/dL), HDL ($43,7 \pm 10,74$ mg/dL), total kolesterol ($188,3 \pm 51,5$ mg/dL), trigliserit ($126,4 \pm 72,7$ mg/dL), HbA1C ($6,7 \pm 1,6$), Vitamin B12 (269 ± 213 pg/ml) düzeyleri hemorajik transformasyon gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$), folik asit düzeyi ortalamaları ($8,2 \pm 4,4$ ng/ml) hemorajik transformasyon gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 11).

Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda NIHSS ortalaması ($12,5 \pm 6$), hemorajik transformasyon gelişmeyen hastaların NIHSS ortalamasına ($7,4 \pm 5,9$) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hemorajik transformasyon ile sistolik ve diastolik kan basınçları, NIHSS ve venöz kan parametreleri arasındaki ilişki

Durum	Hemorajik Transformasyon Ortalama \pm sd		P
	Var	Yok	
Sistolik kan basınçları (mmHg)	$156,9 \pm 24,7$	$146,7 \pm 22,1$	0,001*
Diastolik kan basınçları (mmHg)	$90 \pm 16,7$	$83 \pm 11,8$	0,001*
NIHSS	$12,5 \pm 6$	$7,4 \pm 5,9$	0,001*
Glukoz (mg/dL)	$162 \pm 81,9$	$148,5 \pm 69,5$	0,182*
LDL (mg/dL)	$123,9 \pm 39,9$	$123,3 \pm 39,5$	0,90*
HDL (mg/dL)	$43,7 \pm 10,74$	$42,8 \pm 11,9$	0,56*
Total Kolesterol (mg/dL)	$188,3 \pm 51,5$	$185,2 \pm 55,9$	0,66*
Trigliserit (mg/dL)	$126,4 \pm 72,7$	$122,1 \pm 83,5$	0,68*
HbA1C (%)	$6,7 \pm 1,6$	$6,5 \pm 1,5$	0,49*
Vitamin B12 (pg/ml)	269 ± 213	260 ± 190	0,73**
Folik asit (ng/ml)	$8,2 \pm 4,4$	$10,2 \pm 6,2$	0,005*

*Student t testi, ** Mean-Whitney U Testi Sd: standart deviyasyon

NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası HbA1C: Hemoglobin A1C, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein,

TOAST sınıflamasına göre çalışmaya dahil edilen hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen toplam 226 hastanın 85'i (%37,6) büyük arter ateroskleroza, 73'ü (%32,3) kardiyembolizm, 25'i (%11,1), küçük damar oklüzyonu 6'sı (%2,6) bilinen başka bir sebepten kaynaklı inme ve 37'si (%16,4) ise sebebi bilinmeyen inme olarak tespit edildi. Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda TOAST sınıflamasına göre 54 hastada (% 47,8) büyük arter ateroskleroza, 37 hastada (%32,7) kardiyembolizm, 2 hastada küçük damar oklüzyonu (%1,8), 2 hastada (%1,8) bilinen başka bir sebepten kaynaklı inme ve 18 hastada (%15,9) ise sebebi bilinmeyen inme olduğu saptandı. TOAST sınıflamasında inme tipi ile hemorajik transformasyon gelişimi açısından anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ($p<0,05$). Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda büyük arter ateroskleroza en yüksek oranda, küçük damar oklüzyonu ise en düşük oranda olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. TOAST sınıflaması ile hemorajik transformasyon gelişimi arasındaki ilişki

TOAST Sınıflaması	Toplam hasta n(%)	Hemorajik Transformasyon n(%)		p
	226	Var= 113	Yok= 113	
Büyük Arter Ateroskleroza	85 (%37,6)	54 (%47,8)	31 (%27,4)	0,001
Kardiyembolizm	73 (%32,3)	37 (% 32,7)	36 (%32)	
Küçük Damar Oklüzyonu	25 (%11,1)	2 (% 1,8)	23 (%20,3)	
Bilinen Başka Bir Sebepten Kaynaklı İnme	6 (%2,6)	2 (% 1,8)	4 (3,5)	
Sebebi Bilinmeyen İnme	37 (%16,4)	18 (%15,9)	19 (%16,8)	

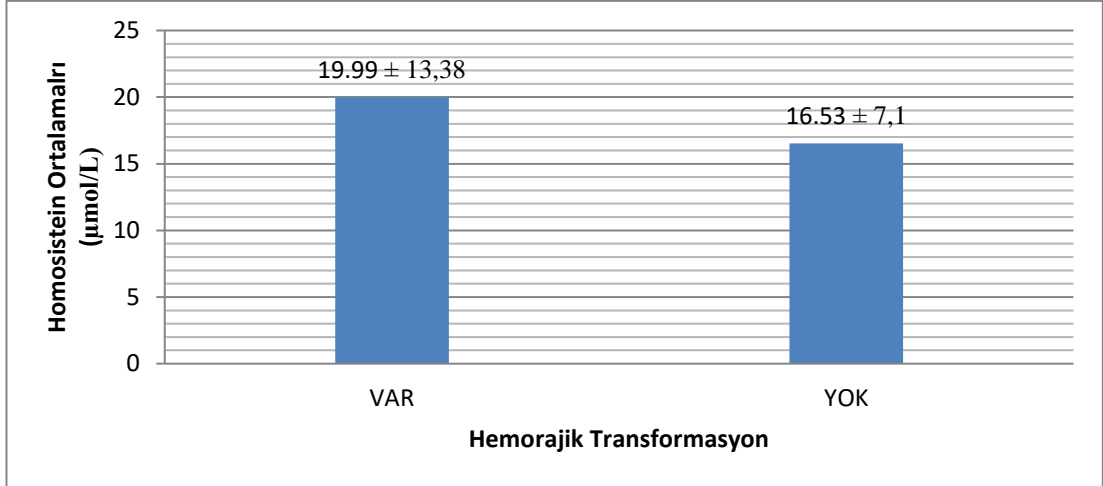
Ki- Kare Testi

Hemorajik transformasyon gelişen hasta grubunda ortalama homosistein düzeyleri ($19,99\pm13,38$ umol/L), hemorajik transformasyon gelişmeyen hasta gruba ($16,53 \pm 7,1$ umol/L) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 13) (Şekil 2).

Tablo 13. Homosistein düzeyi ile hemorajik transformasyon arasındaki ilişki

	n	Homosistein (umol/L) Ortalama \pm Sd	p
Hemorajik Transformasyon	Var (113)	$19,99 \pm 13,38$	0,016
	Yok (113)	$16,53 \pm 7,1$	

Mean-Whitney U Testi



Şekil 2. Homosistein ile hemorajik transformasyon arasındaki ilişki

Hemorajik transformasyon gelişen hastaların semptomatik intraserebral kanama oranlarına bakıldığında %27,4'ü semptomatik, %72,6'sı ise asemptomatik intraserebral kanama olduğu saptandı. Semptomatik intraserebral kanama ile homosistein düzeyi arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Semptomatik intraserebral kanama grubunda ortalama homosistein düzeyleri (21,41±19,39 umol/L), asemptomatik intraserebral kanama grubu ortalama homosistein düzeylerine (19,46±10,35) göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 14).

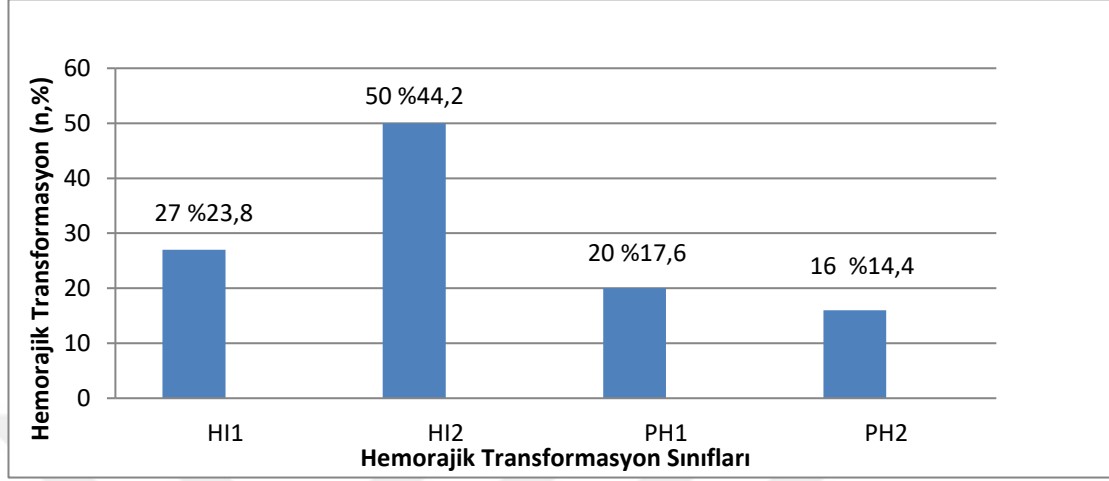
Tablo 14. Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda semptomatik intraserebral kanama gelişimi ile homosistein arasındaki ilişki

	n (%)	Homosistein (umol/L)		P
		Ortalama ±Sd		
Semptomatik İntraserebral Kanama	Var: 31 (%27,4)	21,41 ±19,39		0,492
	Yok: 82 (%72,6)	19,46 ±10,35		

Mean-Whitney U testi

Hemorajik transformasyon gelişen 113 hastanın ECASS II sınıflamasına göre; 27'sinde (% 23,8) HI1, 50'sinde (% 44,2) HI2, 20'sinde (% 17,6) PH1 ve 16'sında (% 14,4) PH2 tipi kanama saptandı. Çalışmamıza göre hemorajik transformasyon gelişen hastalarda en sık HI2 tipi kanama, en az PH2 tipi kanama geliştiği saptandı (Şekil 3).

HI'lerin (HI1+HI2) toplamda 77 (%68) hasta, PH'lerin (PH1+PH2) ise toplamda 36 (%32) hasta olduğu tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 3. ECASS II kanama sınıfı oranları

Hemorajik transormasyon gelişen hastalarda ECASS II sınıflamasına göre 14 hastada (% 12,4) PH2, 10 hastada (% 8,8) PH1, 6 hastada (% 5,3) HI2 ve 1 hastada (%0,9) HI1 semptomatik intraserebral kanama gözlemlendi. Asemptomatik intraserebral kanamalar ise 26 hastada (% 23) HI1, 44 hastada (% 38,9) HI2 10 hastada (%8,8) PH1 ve 2 hastada (% 1,8) PH2 gözlemlendi. ECASS II sınıflandırma sistemi ile semptomatik intraserebral kanamalar ve asemptomatik intraserebral kanamalar arasında anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi. PH2 kanamalarda en sık ve HI1 kanamalarda ise en az semptomatik intraserebral kanama gelişimi olduğu gözlemlendi (Tablo 15).

Tablo 15. ECASS II'ye göre semptomatik ve asemptomatik intraserebral kanama oranları

ECASS II	Semptomatik intraserebral kanama n (%)		P
	Var	Yok	
HI1	1 (% 0,9)	26 (% 23)	0,001
HI2	6 (% 5,3)	44 (% 38,9)	
PH1	10 (% 8,8)	10 (% 8,8)	
PH2	14 (% 12,4)	2 (% 1,8)	
Toplam n (%)	31 (% 27,4)	82 (% 72,6)	

Ki-Kare Testi

ECASS II sınıflamasına göre kanama tipleri ile ortalama homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. Ortalama homosistein düzeyi HI1'de ($19,36 \pm 7,83$ umol/L), HI2'de ($20,45 \pm 12,12$ umol/L), PH1'de ($21,60 \pm 23,51$ umol/L) ve PH2'de ($17,65 \pm 6,35$ umol/L) olarak tespit edildi. PH1'de daha yüksek homosistein düzeyi saptanmakla birlikte kanama tipleri ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Homosistein ile ECASS II kanama sınıfları arasındaki ilişki

ECASS II	Homosistein Ortalama \pm Sd (umol/L)	p
HI1	$19,36 \pm 7,83$	0,831
HI2	$20,45 \pm 12,12$	
PH1	$21,60 \pm 23,51$	
PH2	$17,65 \pm 6,35$	

Anova Testi

Çalışma kapsamındaki 226 iskemik inme hastasından 77 hastaya revaskülarizasyon tedavisi (53 hastaya İV tPA, 34 hastaya mekanik trombektomi) yapıldığı saptandı. Bu hastalardan 43'üne sadece İV tPA 24 hastaya ise sadece mekanik trombektomi, 10'una ise İV tPA sonrası mekanik trombektomi yapılmıştı. Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişen 113 hastanın 46'sına (%40,7), hemorajik transformasyon gelişmeyen hastaların ise 31'ine (%27,4) revaskülarizasyon tedavisi yapılmıştı. Hemorajik transformasyon gelişimi revaskülarizasyon tedavi yapılması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p < 0,05$). Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda revaskülarizasyon tedavi alt grubu olan İV tPA ve mekanik trombektomi oranlarına bakıldığında; hemorajik transformasyon grubunda 29 hastaya İV tPA, hemorajik transformasyon gelişmeyen grupta ise 24 hastaya İV tPA yapılmıştı. Hemorajik transformasyon gelişimi ile İV tPA uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Hemorajik transformasyon gelişen grupta 24 hastaya, hemorajik transformasyon gelişmeyen grupta ise 10 hastaya mekanik trombektomi yapılmıştı. Çalışmamızda mekanik trombektomi ile hemorajik transformasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$)(Tablo 17).

Tablo 17. Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda revaskülarizasyon tedavilerinin oranları

		Hemorajik Transformasyon, n (%)		P
		Var 113	Yok 113	
Revaskülarizasyon Tedavisi	Var	46(%40,7)	31(%27,4)	0,02
	Yok	67(%59,3)	82(%72,6)	
İV tPA	Var	22+7*(%54,7)	21+3*(%45,3)	0,265
	Yok	84(%48,6)	89(%51,4)	
Mekanik trombektomi	Var	17+7*(%16,8)	7+3*(%29,4)	0,007
	Yok	89(%83,2)	103(%53,6)	

*Ki kare Testi, *10 hastaya IV tPA sonrası mekanik trombektomi yapıldı*

5. TARTIŞMA

Serebral kan akımının; arter patolojisi, embolizm veya hemodinamik sebeplerle azalması sonucu gelişen ve patolojisinin infarkt ile uyumlu olduğu inmeler iskemik inme olarak adlandırılır (33). İskemik inmeden sonra; damarlardan kan ürünlerinin ekstrasvazasyonu anlamına gelen hemorajik transformasyon, iskemik inmenin doğal seyrinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir veya antiplatelet, antikoagülan kullanımı veya revaskülarizasyon tedavileri ile gelişebilir (5). Mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen, kan beyin bariyeri bozulmasının, koagülopatinin ve reperfüzyon hasarının hemorajik transformasyona aracılık ettiği düşünülmektedir (6). Hemorajik transformasyon, akut iskemik inme vakalarında %10-%40 oranında görülür (62). Castellanos ve arkadaşları, akut iskemik inme hastalarında yaptıkları bir çalışmada %15,2 oranında hemorajik transformasyon geliştiğini saptamışlardır (90). Çalışmamızda 01.06.2015-31.12.2018 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile takip edilen 801 hastanın retrospektif taramasında 130 (%16,2) hastada hemorajik transformasyon geliştiği tespit edildi, bu oranın literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda; 801 akut iskemik inme hastasından çalışma kriterlerini karşılayan 113 hemorajik transformasyon gelişen hasta ve bu hastalarla yaş ve cinsiyetleri randomize eşleştirmeli olarak seçilen 113 hemorajik transformasyon gelişmeyen hastalar olmak üzere toplam 226 hastanın verileri karşılaştırıldı.

İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1,25 kat daha yüksektir ve hem erkek hem de kadınlar için yaşla birlikte sabit bir şekilde artmaktadır (91, 92). Daha önce yapılan birçok çalışmada akut iskemik inme sonrası gelişen hemorajik transformasyonda cinsiyetler arasında bir fark saptanmamıştır (93, 94, 95). Başka bir çalışmada ise hemorajik transformasyon gelişen hastalarda erkek cinsiyet lehine dağılım olmakla birlikte cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (95). Çalışmamıza hemorajik transformasyon gelişen hastaların 63'ü (%55,8) erkek, 50'si (%44,2) kadın olduğu ve daha önceki çalışmalara benzer şekilde erkeklerde daha fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 9). Artan yaş; akut inmeli hastalarda, artmış hemorajik transformasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (62). Artan yaşın

hemorajik transformasyona katkıda bulunabileceği mekanizmalar belirsizdir. Yaşlanma ile beraber kan beyin bariyerinin bozulmasını destekleyen reaktif oksijen türleri üretimi artabilir ve ayrıca ilerleyen yaşla birlikte kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde bir artış gözlenmiştir (96). Artan yaş ayrıca, kollateral dolaşımında azalma veya arteriel hastalıkta artış gibi hemorajik transformasyonu teşvik eden serebral vaskülaritede değişikliklerle de bağlantılı olabilir (97). Biri çok merkezli meta-analiz çalışması olmak üzere daha önce yapılan iki çalışmada yaş ile hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Aynı iki çalışmada hemorajik transformasyon gelişen grupta yaş ortalamaları 66.96 ± 13.10 ve 71.32 ± 12.8 olarak tespit edilmiştir (98, 99). Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişen hastaların yaş ortalamaları $70,64 \pm 13,53$ (minimum: 27, maksimum: 94) olarak tespit edildi ve önceki çalışmalara uygun olarak hemorajik transformasyon gelişen hastaların ileri yaş grubunda daha fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 9).

Marsh ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kanamaların büyük çoğunluğu birinci hafta içinde (ortalama başvurudan 4,6 gün sonra, medyan gün 1) meydana gelişmiştir (100). Çalışmamızda benzer şekilde hemorajik transformasyon gelişen hastalarda kanamanın saptandığı gün ortalaması $4,8 (\pm 3,3)$ gün olup median kanama gününün ise 4 olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda hastalar, iskemik inme risk faktörleri açısından hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırıldı ve diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, önceki inme, sigara ve alkol kullanımı varlığı ile her iki grup arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi (Tablo 10). Literatüre bakıldığında bu risk faktörleri için çalışmamızı destekleyen sonuçların olduğu görüldü (94, 95, 101, 102, 103), Çalışmamızdan farklı olarak iskemik inme risk faktörlerinden atrial fibrilasyonun daha önce yapılan iki çalışmada, iskemik inme hastalarında hemorajik transformasyon gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır (89, 93).

Kronik hipertansiyonun serebral dolaşım üzerindeki etkileri ile hemorajik transformasyon gelişim riskini artırabilir. Kronik hipertansiyon vaskülariteyi değiştirir, damar direncini artırır, damar uyumunu azaltır ve kollateral dolaşımı bozar

(104). Hipertansiyon ayrıca reaktif oksijen türleri oluşumunu, matriks metalloproteinazların aktivasyonunu ve inflamasyonu arttırabilir ve dolayısıyla potansiyel olarak kan beyin bariyeri bozulmasını ve hemorajik transformasyonu teşvik edebilir (105). Ayrıca hemorajik transformasyon gelişiminde yaş ve hipertansiyon arasında bir etkileşimde olabilir (62). Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişimi ile hipertansiyon öyküsünün varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ve hemorajik transformasyon gelişen grupta hemorajik transformasyon gelişmeyen gruba göre hipertansiyon öyküsünün varlığı daha fazlaydı (Tablo 10). Benzer şekilde Nighoghossian ve arkadaşları (106) hipertansiyon ile hemorajik transformasyon arasında anlamlı ilişkili olduğunu bulmuşlarken, Terruso ve arkadaşları ile Yau ve arkadaşları hipertansiyon ile hemorajik transformasyon arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (9, 73).

Kan basıncındaki akut yükselmelerin kan beyin bariyeri geçirgenliğini doğrudan etkilediği ve hemorajik transformasyonu arttırdığı tahmin edilmektedir. Bir tavşan iskemik inme modelinde; akut hipertansiyon, tPA ile ilişkili hemorajik transformasyon oranlarını arttırdığı saptanmıştır (107). Başka bir çalışmada ise sıçanlardaki prestroke kan basıncını azaltmanın hemorajik transformasyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir (108). Öcek ve arkadaşları ile ayrıca Luo ve arkadaşlarının; yaptıkları çalışmalarda, hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen her iki grup arasında karşılaştırmalı olarak hastane başvuru sistolik ve diastolik kan basınç değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (89, 103, 98). Paciaroni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen her iki grup arasında karşılaştırmalı hastane başvuru sistolik tansiyon değerleri ile hemorajik infarktlar arasında anlamlı fark bulunurken, parankimal hematomlar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ve ayrıca yine aynı çalışmada hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen her iki grup arasında hastane başvuru diastolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (93). Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre; hastane başvuru sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri daha yüksekti. Bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu tespit edildi (Tablo 11). Çalışma sonuçlarımıza göre akut iskemik inme hastalarında hastane başvuru sırasında saptanan yüksek sistolik ve

diastolik kan basıncı değerleri hemorajik transformasyon gelişim riskini artıracağından uygun şekilde tansiyon regülasyonu ile hemorajik transformasyon gelişim riski azaltılabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda; akut hipergliseminin, geçici orta serebral arter oklüzyonu yapılan sıçanlarda, kan beyin bariyeri bozulmasını ve hemorajik transformasyon gelişim oranını arttırdığı tespit edilmiştir (109, 110). Hipergliseminin hemorajik transformasyonu nasıl geliştirdiği belirsizliğini koruyor. Reaktif oksijen türleri üretimini, matriks metalloproteinaz aktivitesini ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu teşvik edebilir (109, 111). Yüksek kan glukozu ayrıca damar sistemi üzerindeki etkileriyle iskemik hasarın şiddetini arttırabilir ve bu şekilde hemorajik transformasyon gelişimine katkıda bulunabilir (112). Yüksek kan glukozu seviyelerinin özellikle hemorajik transformasyonda parankimal hematom ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (93). Whiteley ve arkadaşları ile ayrıca Öcek ve arkadaşları tarafından yapılan iki çalışmada; yüksek kan glukozu ile hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen her iki grup arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (74, 103). Ayrıca Özbek ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada HbA1C ile hemorajik transformasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (98). Benzer şekilde çalışmamızda HbA1C düzeyleri ve kan glukozu seviyeleri ile hemorajik transformasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (Tablo 11).

Antikoagülan, antiplatelet ve trombolitik ilaçların kullanımının yanı sıra pıhtılaşma sürelerinde artış, trombosit sayılarında azalma ve pıhtılaşma faktörlerindeki anormallikler hemorajik transformasyon gelişimi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Hemostazdaki bu değişimler, kan beyin bariyeri bozulduğunda hemorajik transformasyon olasılığını arttırabilir ve daha küçük peteşial kanamaları daha büyük bir parankimal kanamaya dönüştürerek hemorajik transformasyonu kötüleştirebilir (62). Daha önce yapılan bir çalışmada; sıçanlarda antikoagülyasyon, hem tPA ile tedavi edilen, hem de tPA ile tedavi edilmeyen akut iskemik inmede hemorajik transformasyon gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (113). Kan beyin bariyeri bazal laminasının önemli bir bileşeni olan kollajen tip IV'teki bir mutasyon, antikoagülanlarla ilişkili beyin kanamasını teşvik eder (114). İnme başladıktan sonra,

antikoagulan olarak, heparin veya enoxaparin erken başlatılması hemorajik transformasyon gelişim riskini artırır (115). İskemik inmede, ilk 1 ila 24 saat içinde bazal laminada kollajen tip IV azalır, bu nedenle pıhtılaşmayla ilişkili hemorajik transformasyona katkıda bulunabilir (65, 116). Antikoagulanların hemorajik transformasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir ve INR > 1,7 oranı bu artmış risk nedeniyle hastalarda IV tPA kullanımına kontrendikasyondur (56). Antiplatelet ajanlar, akut iskemik inme hastalarda hemorajik transformasyon riskini artırır (62, 117, 118). Düşük trombosit sayısı hemorajik transformasyonu öngörmektedir (119) ve PLT<100000/mm³'ün altındaki seviyeler artan hemorajik transformasyon riski nedeniyle IV tPA'ya kontrendikasyondur (56). TPA tedavisinden önce antiplatelet kullanımı veya tPA tedavisinin ilk 24 saati içinde antiplatelet kullanımı, tPA ile ilişkili hemorajik transformasyon riskini artırır (87). Ek olarak, ikili antiplatelet tedavisi inme sonrası hemorajik transformasyon riskini artırır (120). Landolfi ve arkadaşları, antihipertansif, antikoagulan, antiplatelet ve lipid düşürücü ajanların; akut iskemik inme gelişimi öncesi kullanımının, hemorajik transformasyon gelişimiyle ilişkili olmadığını çalışmalarında tespit etmişlerdir (89, 121). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde akut iskemik inme öncesinde antihipertansif, antikoagulan, antiplatelet ve lipid düşürücü ajanların kullanımının, hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi (Tablo10).

LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit seviyelerinin hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen her iki grup arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda anlamlı ilişki bulunmadığı Paciaroni ve arkadaşları ile Özbek ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (93, 98). Aksine daha önce yapılan bir çalışmada trigliserit ve LDL yüksekliğinin hemorajik transformasyon gelişmeyen grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur (103). Çalışmamızda; LDL, HDL, Trigliserit ve total kolesterol düzeyleri hemorajik transformasyon gelişen grupta daha yüksek olmasına karşın literatür verileri ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 11).

NIHSS; akut iskemik inme hastalarında, beyin infarktüsünün şiddetini ölçer. Yüksek bir NIHSS daha büyük bir infarktın tahmin edicisi olması muhtemeldir.

Önceki çalışmalarda; NIHSS, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde hemorajik transformasyonun güçlü bir tahmincisi olarak ortaya çıkmıştır (122). Hemorajik transformasyon gelişimi ile NIHSS arasındaki ilişki açısından bakıldığında; biri de çok merkezli meta-analiz çalışması olmak üzere yapılan birçok çalışmada; NIHSS artma ile birlikte hemorajik transformasyon gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (93, 99, 103). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak hemorajik transformasyon gelişen grupta, hemorajik transformasyon gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek NIHSS değerleri vardı (Tablo 11). Çalışma sonuçlarımıza göre yüksek NIHSS, hemorajik transformasyon gelişimi için risk faktörü olabilir.

Akut iskemik inmede etiyojolojiyi esas alan iskemik inme alt tip sınıflandırma sistemi olan TOAST sınıflamasına göre; çalışmamızdaki hastaların, 85'i (%37,6) büyük arter ateroskleroza, 73'ü (%32,3) kardiyoembolizm, 25'i (%11,1) küçük damar oklüzyonu, 6'sı (%2,6) bilinen başka bir sebepten kaynaklı inme, ve 37'sinin (%16,4) ise sebebi bilinmeyen iskemik inme olduğu tespit edildi (Tablo 12). TOAST sınıflamasında ki bu alt grup oranlarının literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi (33). Daha önce yapılan üç çalışmada da inme etiyojisine yönelik yapılan TOAST sınıflamasında hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların alt grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (98, 99, 103). Çalışmamızda TOAST sınıflamasındaki alt gruplar ile hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi. Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda TOAST sınıflamasına göre en fazla büyük arter ateroskleroza, en az ise küçük damar oklüzyonu olduğu tespit edildi. Bu sonuçlara göre büyük arter ateroskleroza hemorajik transformasyon gelişimi için risk faktörü olabilir (Tablo 12).

Homosistein, sisteine homolog olan bir amino asittir. Doğrudan gıdadan elde edilmez, ancak birkaç aşamada metiyoninden biyosentezlenir. Homosistein, metionine veya sisteine geri dönüştürülebilir. Homosistein metabolizma yolunda koenzim olarak; piridoksin, folik asit veya metilkobalamin gerektiren birkaç aşamaya sahiptir (123). Hiperhomosisteineminin vasküler hastalıklara neden olabileceği 1960'ların başlarında açıklanmıştır (124). Araştırmalar; hiperhomosisteineminin, akut iskemik inme hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve artmış serum homosistein düzeyinin

muhtemel altta yatan bir mekanizma ile endotel disfonksiyonuna, nörotoksisiteye ve protrombotik faktörlerin yükselişine neden olabileceğini göstermiştir (125). Önceki çalışmalarda; homosisteinin, kan beyin bariyerinin bozulmasını tetikleyebileceği kanıtlanmıştır (8, 81). Yüksek homosistein düzeylerinin neden olduğu serebral damar duvarı bütünlüğünün bozulmasının muhtemel altta yatan mekanizmasıyla birlikte, inme hastalarında gelişen daha büyük bir hematoma hacmi ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir (126, 127, 128). Daha önce yapılan iki çalışmada da; daha yüksek homosistein düzeyleri, intravenöz trombolitik verilen akut iskemik inme hastalarında tedavi sonrası hemorajik transformasyon ve kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (9, 86). Ribo ve arkadaşlarının ise yaptıkları iki çalışmada; akut iskemik inme hastalarında, tromboliz sonrası yüksek plazma homosistein düzeylerinin klinik sonuç ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (128, 129). Başka bir klinik çalışmada ise daha yüksek serum homosistein düzeylerinin, bağımsız olarak büyük arter aterosklerozu nedeniyle akut iskemik inme geçiren hastalarda artmış serebral mikrokanama riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (130). Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişen hastaların homosistein düzeyleri ($19,99 \pm 13,38 \mu\text{mol/L}$), hemorajik transformasyon gelişmeyen grubun homosistein düzeylerine ($16,53 \pm 7,1 \mu\text{mol/L}$) göre anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 13) (Şekil 2). Çalışma sonuçlarımız yüksek homosistein düzeylerinin, hemorajik transformasyon gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Homosistein düzeyi yüksekliğinin; hemorajik transformasyon gelişimindeki rolü kan beyin bariyerine verdiği muhtemel hasardan kaynaklanmış olabilir.

Homosistein metabolizması folik asit, piridoksin (vitamin B6) ve hidrosikobalamin (vitamin B12) ile ilişkili olan bir amino asittir (131). Yetersiz miktarda folik asit, B6 vitamini veya B12 vitamini tüketilirse, hiperhomosisteinemi gelişebilir (132). Folik asit, B6 vitamini veya B12 vitamini ile tedavi, yüksek plazma homosistein seviyelerini azaltarak endotel fonksiyon bozukluğunu tersine çevirebilir (131, 133). Literatürde hemorajik transformasyon gelişimi ile vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişenlerde; Vitamin B12 düzeyleri $269 \pm 213 \text{ pg/ml}$ ve folik asit düzeyleri $8,2 \pm 4,4 \text{ ng/ml}$ olduğu hemorajik transformasyon gelişmeyenlerde ise vitamin B12 düzeyleri $260 \pm 190 \text{ pg/ml}$ ve folik asit düzeyleri $10,2 \pm 6,2 \text{ ng/ml}$ olduğu

tespit edildi. Hemorajik transformasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmazken, folik asit düzeylerinin düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı(Tablo 11). Bunun folik asit düzeylerindeki düşme ile homosistetin düzeylerindeki artmaya bağlı olabileceği düşünüldü.

Hemorajik transformasyonun en yaygın kullanılan sınıflandırmalarından biri ECASS II sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre kanamalar; hemorajik infarkt (HI1, HI2) ve parankimal hematoma (PH1, PH2) olmak üzere gruplara ayrılır (75). HI1 infarkt bölgesinde küçük hiperdens peteşi ile karakterize edilirken, HI2 infarktüs bölgesi boyunca daha birleşik hiperdens yoğunluk gösterir. Her iki türde de kütle etkisi yoktur. PH1, kütle etkisi olan ve infarktüs bölgesinin %30'undan azını kaplayan homojen hiperdens yoğunluğu belirtir ve PH2 ise önemli kütle etkisi ile infarkt bölgesinin %30'dan fazlasını kaplayan homojen hiperdens yoğunluğunu belirtir (70). ECASS II çalışmasındaki kanama oranları İV tromboliz yapılan grupta %19,6 ile HI1, %15,2 ile HI2, %3,7 ile PH1 ve %8,1 ile PH2 olmak üzere toplamda %48,4 ve en fazla HI1, en az PH1 tipinde gözlenmiştir gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise %20,3 ile HI1, %12,2 ile HI2, %2,3 ile PH1 ve %0,8 ile PH2 olmak üzere toplamda %40,2 gözlenmiştir (75). Çin'deki 407 hastadan oluşan bir kohort arasında yapılan son prospektif bir çalışmada, spontan hemorajik transformasyon insidansı %12.3 olup, bunların % 66'sı hemorajik infarkt ve % 34'ü parankimal hematoma olarak bulunmuştur (134). Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişen hastalarda ECASS II kanama sınıflarına bakıldığında; hemorajik infarktlar %68 (HI1 %23,8 + HI2 %44,2), parankimal hematomlar ise %32 (PH1 %17,6 + PH2 %14,4) olarak gözlemlendi ve en yüksek oranda %44,2 HI2'lerin en az ise % 14,4 ile PH2 kanamaların geliştiği saptandı (Şekil 3).

Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda semptomatik kanamalar; NIHSS puanlarında 4 ve/veya daha fazla bir artışla nörolojik bozulmaya ya da ölüme yol açan hemorajik transformasyon olarak tanımlandı [88, 89]. Yine Çin'de yapılan aynı çalışmada hemorajik infarktların %18.2'si semptomatik iken, parankimal hematomların %70.6'sının semptomatik olduğu saptanmıştır (134). Çalışmamızda semptomatik intraserebral kanamalar (%27,4) olarak gözlemlendi ve sırayla HI1'de

(%0,9), HI2'de (%5,3), PH1'de (%8,8) ve PH2'de (%12,4) oranları ile olduğu gözlemlendi. Asemptomatik intraserebral kanamalar ise (%72,6) olarak gözlemlendi ve sırayla HI1'de (%23) HI2'de (%38,9), PH1'de (%8,8) ve PH2'de (%1,8) oranlarında olup bu oranlarda anlamlı istatistiksel fark tespit edildi. HI2 kanamalar en sık asemptomatik intraserebral kanama tipi iken PH2 kanamalarda semptomatik intraserebral kanama gelişiminin daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 15). Çalışmamızda semptomatik intraserebral kanama ile homosistein düzeyi arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Semptomatik intraserebral kanama grubunda ortalama homosistein düzeyleri ($21,41 \pm 19,39$ umol/L), asemptomatik intraserebral kanama grubu ortalama homosistein düzeylerine ($19,46 \pm 10,35$ umol/L) göre daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 14) Ribo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hemorajik transformasyon gelişen hastalarda homosistein düzeyleri ile semptomatik intraserebral kanama gelişimi arasında anlamlı fark saptanmamıştır(128). ECASS II sınıflamasına göre kanama tipleri ile homosistein düzeyleri arasındaki karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark gözlemlenmedi (Tablo 16). Çalışma sonuçlarımıza göre homosisten düzeylerinin hemorajik transformasyon gelişen hastalarda semptomatik kanama gelişimi ve ECASS II sınıflamasına göre kanama tipini öngörmeye bir rolü olmadığı söylenebilir.

Akut iskemik inmenin güncel tedavi yaklaşımında revaskülarizasyon tedavileri çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu tedavilerin korkulan komplikasyonlarından biride hemorajik transformasyondur. Farklı çalışmalar arasında kanama oranlarının doğrudan karşılaştırılması yanıltıcıdır, çünkü klinik çalışmalarda ki tasarım farklılıkları, uygunluk kriterleri, temel inme şiddeti ve hasta demografik özelliklerinin tümü böyle bir analizi imkânsız hale getirmektedir (135). Daha önce yapılan çalışmalarda İV tPA, İA tPA, kombine tromboliz (İntravenöz+İntraarteriyel+mekanik trombektomi) ve mekanik trombektomi çalışmalarındaki hemorajik transformasyon gelişim oranları karşılaştırılmıştır. İV tPA yapılan çalışmalarda, (NINDS, ECAS2, ATLANTİS, SIST-MOST, ECAS3, İST-3) asemptomatik intraserebral kanama oranları %4,5 ile %39,6 arasında değişmektedir, semptomatik intraserebral kanama oranları ise %2,4 ile %8,8 arasında değişmektedir. İnter arterial tromboliz yapılan çalışmalarda (PROACT1 ve PROACT2) asemptomatik intraserebral kanama oranları

%50 ile % 68 arasında ve semptomatik intraserebral kanama oranları ise %10 ile %15,4 arasında değişmektedir. Kombine(intravenöz+intraarteryel) tromboliz yapılan çalışmalarda (EMS, İMS1,İMS2,İMS3) asemptomatik intraserebral kanama oranları %11,8 ile %43 ve semptomatik intraserebral kanama oranları ise %6,2 ile 23,5 arasında değişmektedir. Mekanik trombektomi (Merci, Penumbra, Solitaireve, Trevo) yapılan çalışmalarda, asemptomatik intraserebral kanama oranları %13,4 ile %42,9 ve semptomatik intraserebral kanama oranları ise %0 ile %11,2 arasında değişmektedir(135). Çalışmamızda hemorajik transformasyon gelişen 113 hastanın 46'sına (%40,7), hemorajik transformasyon gelişmeyen hastaların ise 31'ine (%27,4) revaskülarizasyon tedavisi yapılmıştı. Hemorajik transformasyon gelişimi ile revaskülarizasyon tedavi yapılması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p<0,05$). Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda revaskülarizasyon tedavi alt grubu olan İV tPA ve mekanik trombektomi oranlarına bakıldığında; hemorajik transformasyon grubunda 29 hastaya İV tPA, hemorajik transformasyon gelişmeyen grupta ise 24 hastaya İV tPA yapılmıştı. hemorajik transformasyon gelişimi ile İV tPA uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hemorajik transformasyon gelişen grupta 24 hastaya, hemorajik transformasyon gelişmeyen grupta ise 10 hastaya mekanik trombektomi yapılmıştı. Çalışmamızda mekanik trombektomi ile hemorajik transformasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$)(Tablo 17). Çalışma sonuçlarımıza göre revaskülarizasyon tedavi uygulanması ve bu tedavi seçeneklerinden mekanik trombektomi hemorajik transformasyon gelişimi ile ilişkiliydi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda retrospektif taramada akut iskemik inme tanısı ile takip edilen 801 hastanın %16,2'sinde hemorajik transformasyon geliştiği tespit edildi.

Çalışmaya alınan 113 hemorajik transformasyon hastasının %55,8'i erkek, %44,2'si kadındı ve hastaların yaş ortalaması $70,64 \pm 13,53$ idi.

Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda hemorajik transformasyon gelişmeyenlere göre iskemik inme risk faktörlerinden hipertansiyon öyküsü varlığı, hastane başvuru sistolik/diastolik kan basıncı değerleri ve NIHSS istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,05$).

TOAST sınıflamasına göre inme tipi ile hemorajik transformasyon gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı ($p < 0,05$) ve hemorajik transformasyon gelişen hastalarda %47,8 oranında en fazla büyük arter aterosklerozu tespit edildi.

Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda homosistein düzeyleri ($19,99 \pm 13,38$ $\mu\text{mol/L}$), hemorajik transformasyon gelişmeyen hastalara ($16,53 \pm 7,1$ $\mu\text{mol/L}$) göre anlamlı düzeyde yüksekti ($P < 0,05$).

Hemorajik transformasyon hastalarında ortalama kanama günü $4,8 \pm 3,3$ gün olup median kanama günün 4. gün olduğu izlendi.

Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda semptomatik intraserebral kanama oranı %27,4 idi ve semptomatik kanama ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

ECASS II sınıflamasına göre en sık gözlenen hemorajik transformasyon tipi %44,2 ile tip HI2, en az ise %14,4 ile tip PH2 idi.

Hemorajik transformasyon gelişimi ile revaskularizasyon tedavileri ve mekanik trombektomi arasında hemorajik transformasyon gelişimi yönünde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Hemorajik transformasyonun erken tahmin edilebilmesi, akut iskemik inmenin olumsuz sonuçlarından ve kötü prognozundan kaçınmak için oldukça yararlı olacaktır. Çalışma sonuçlarımıza göre hiperhomosisteinemi akut iskemik inme hastalarında hemorajik transformasyon gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Ayrıca hipertansiyon öyküsü varlığı, yüksek NIHSS ve hastaneye başvuru yüksek kan basınçları, etiolojisinde büyük arter ateroskleroza olan akut iskemik inmeler ve mekanik trombektomi yapılması hemorajik transformasyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Çalışma sonuçlarımızın akut iskemik inmede hemorajik transformasyon gelişimini tahmin etmede yararlı olacağını düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Özkan E, Arsava EM, Topçuoğlu MA. Akut İnme: Hasta Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*. 2018;11(2):20-6.
2. Ozturk S. Epidemiology and the Global Burden of Stroke—Situation in Turkey. *World neurosurgery*. 2014;5(81):e35-e6.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67.
4. Ge W-Q, Chen J, Pan H, Chen F, Zhou C-Y. Analysis of risk factors increased hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(12):3587-90.
5. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001;32(6):1330-5.
6. Yaghi S, Elkind MS. Cryptogenic stroke: a diagnostic challenge. *Neurology: Clinical Practice*. 2014;4(5):386-93.
7. Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:538.
8. Kamath AF, Chauhan AK, Kisucka J, et al. Elevated levels of homocysteine compromise blood-brain barrier integrity in mice. *Blood*. 2006;107(2):591-3.
9. Yao E-S, Tang Y, Xie M-J, Wang M-H, Wang H, Luo X. Elevated homocysteine level related to poor outcome after thrombolysis in acute ischemic stroke. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:3268.
10. Nazliel B. Geçici İskemik Atak. *Turkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*. 2018;11(2):27-33.
11. Nortje J, Menon DK. Applied cerebrovascular physiology. *Anaesthesia & intensive care medicine*. 2004;5(10):325-31.
12. Momjian-Mayor I, Baron J-C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke*. 2005;36(3):567-77.

13. Can U. Klinik serebrovasküler fizyoloji. 1 ed. Emre M. editor 2013 2013. 685-687 p.
14. Aaslid R, Lindegaard K-F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20(1):45-52.
15. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.
16. Yemişci M, Gürsoy Özdemir Y, Dalkara T. İnme Patofizyolojisi. 1 ed. Emre M, editor: Güneş Tip Kitabevleri; 2013. 687-92 p.
17. Olney JW, Sharpe LG. Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969;166(3903):386-8.
18. Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends in neurosciences*. 1988;11(10):465-9.
19. Meldrum B, Evans M, Griffiths T, Simon R. Ischaemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. *British journal of anaesthesia*. 1985;57(1):44-6.
20. Chen M, Lu T-J, Chen X-J, et al. Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance. *Stroke*. 2008;39(11):3042-8.
21. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2001;21(1):2-14.
22. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain*. 2006;129(3):778-90.
23. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *Journal of neuroimmunology*. 2007;184(1-2):53-68.
24. Paulson O, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Reviews*. 1990;2:161-92.
25. Del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, Iadecola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain pathology*. 2000;10(1):95-112.

26. Deb P, Sharma S, Hassan K. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010;17(3):197-218.
27. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
28. Arsava EM. Beyin damar hastalıkları ve damans ulusal hastalık yükü çalışması sonuçları ve çözümleri 2017 [updated 12.09.2019. Available from: http://www.tip.hacettepe.edu.tr/ekler/pdf/ulusal_program.pdf.
29. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*. 2016;15(9):913-24.
30. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the global burden of disease 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202.
31. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319.
32. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, et al. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):13-32.
33. Arsava EM. İnme Sınıflandırması. 1 ed. Emre M, editor: Güneş Tıp Kitabevler; 2013. 692-5 p.
34. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*. 1991;337(8756):1521-6.
35. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
36. Kablan Y. İnme: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*. 2018;11(2):1-19.

37. Midi İ, Aktan S. İnme Risk Faktörleri. 1 ed. Emre M, editor: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. 671-81 p.
38. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95.
39. Sanelli PC, Sykes J, Ford A, Lee J-M, Vo K, Hallam D. Imaging and treatment of patients with acute stroke: an evidence-based review. *American Journal of Neuroradiology.* 2014;35(6):1045-51.
40. Balcı S, Onur MR. Acil Radyolojide Görüntüleme Protokolleri. 2016.
41. Boasser M. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507.
42. Saatci I. İnmede Görüntüleme. 1 ed. Emre M, editor: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. 725-40 p.
43. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama.* 2004;292(15):1823-30.
44. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *The Lancet.* 2007;369(9558):293-8.
45. Von Kummer R, Nolte P, Schnittger H, Thron A, Ringelstein E. Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiology.* 1996;38(1):31-3.
46. Gaskill-Shipley MF. Routine CT evaluation of acute stroke. *Neuroimaging Clinics of North America.* 1999;9(3):411-22.
47. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e99.
48. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama.* 1995;274(13):1017-25.
49. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology.* 1997;205(2):327-33.

50. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM, Group AS. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
51. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36(10):2110-5.
52. Srinivasan A, Goyal M, Azri FA, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2006;26(suppl_1):S75-S95.
53. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebach JB. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology*. 2010;52(3):189-201.
54. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009;40(11):3646-78.
55. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Hacke W, Sartor K. A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(4):765-8.
56. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
57. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
58. Arsava EM, Topçuoğlu MA, Dalkara T. Akut İskemik İnme Tedavisi. 1 ed. Emre M, editor: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013. 740-7 p.
59. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e601S-e36S.
60. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Özdemir AÖ, Gürkaş E, Örken DN, Öztürk Ş. Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Stroke: Problems and Solutions. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*. 2017;23(4).

61. Kunt R, Öztürk V. Akut ve Kronik Dönemde İskemik İnmede Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*. 2018;11(2):55-66.
62. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014;34(2):185-99.
63. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood–brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(13 Supplement 1):S52-S7.
64. Komotar RJ, Kim GH, Otten ML, et al. The role of complement in stroke therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2008;632:23-33.
65. Hamann GF, del Zoppo GJ, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction–possible mechanisms. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(S 01):92-4.
66. Fujimura M, Gasche Y, Morita-Fujimura Y, Massengale J, Kawase M, Chan PH. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 and blood–brain barrier disruption in mice after focal cerebral ischemia and reperfusion. *Brain research*. 1999;842(1):92-100.
67. Peters O, Back T, Lindauer U, et al. Increased formation of reactive oxygen species after permanent and reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1998;18(2):196-205.
68. Del Zoppo GJ, Von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *BMJ Publishing Group Ltd*; 1998.
69. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator)-induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke*. 2000;31(12):3034-8.
70. Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Annals of translational medicine*. 2014;2(8).
71. Stone JA, Willey JZ, Keyrouz S, et al. Therapies for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Current treatment options in neurology*. 2017;19(1):1.

72. Wang X, Tsuji K, Lee SR, et al. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(11 Suppl 1):2726-30.
73. Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):261-5.
74. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904-9.
75. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
76. Hankey GJ. B vitamins for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(2):51-8.
77. Spence JD, Yi Q, Hankey GJ. B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *Lancet Neurol*. 2017;16(9):750-60.
78. Kalani A, Kamat PK, Famil'tseva A, et al. Role of microRNA29b in blood-brain barrier dysfunction during hyperhomocysteinemia: an epigenetic mechanism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014;34(7):1212-22.
79. Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(1):15-23.
80. Kovalska M, Kovalska L, Tothova B, Mahmood S, Adamkov M, Lehotsky J. Combination of hyperhomocysteinemia and ischemic tolerance in experimental model of global ischemia in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(6):887-97.
81. Lehotsky J, Petras M, Kovalska M, Tothova B, Drgova A, Kaplan P. Mechanisms involved in the ischemic tolerance in brain: effect of the homocysteine. *Cellular and molecular neurobiology*. 2015;35(1):7-15.
82. Fowler B, editor *Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes*. *Seminars in vascular medicine*; 2005: Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New

83. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37(1):1-31.
84. Kang S-S, Zhou J, Wong P, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *American journal of human genetics.* 1988;43(4):414.
85. Brattström L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation.* 1998;98(23):2520-6.
86. Ling-Cong, Hong-Zhao, Yu-Wang, Yu-Li, Xin-Sui. The serum homocysteine level in patients with acute ischemic stroke (AIS) after thrombolysis and its relationship with clinical outcomes. *Revista Da Associacao Medica Brasileira.* 2018;64(5):438-42.
87. Larrue V, von Kummer Rd, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001;32(2):438-41.
88. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England journal of medicine.* 2008; 359(13):1317-29.
89. Luo Y, Jin H, Guo Z-N, et al. Effect of hyperhomocysteinemia on clinical outcome and hemorrhagic transformation after thrombolysis in ischemic stroke patients. *Frontiers in Neurology.* 2019;10:592.
90. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke-a Journal of Cerebral Circulation.* 2003;34(1):40-4.
91. Murphy SJ, McCullough LD, Smith JM. Stroke in the female: role of biological sex and estrogen. *ILAR journal.* 2004;45(2):147-59.
92. Samai AA, Martin-Schild S. Sex differences in predictors of ischemic stroke: current perspectives. *Vascular health and risk management.* 2015;11:427.

93. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-56.
94. Lee S-H, Kang B-S, Kim N, Roh J-K. Does microbleed predict haemorrhagic transformation after acute atherothrombotic or cardioembolic stroke? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(8):913-6.
95. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: the MAST-E study. *Stroke*. 1999;30(7):1326-32.
96. Dankbaar J, Hom J, Schneider T, et al. Age-and anatomy-related values of blood-brain barrier permeability measured by perfusion-CT in non-stroke patients. *Journal of neuroradiology*. 2009;36(4):219-27.
97. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *The Lancet Neurology*. 2011;10(10):909-21.
98. Ozbek D, Tan OO, Ekinçi G, Midi I. Risk of hemorrhage in ischemic stroke and its relationship with cerebral microbleeds. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;168:112-7.
99. Tan S, Wang D, Liu M, Zhang S, Wu B, Liu B. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *Journal of neurology*. 2014;261(5):905-12.
100. Marsh EB, Llinas RH, Schneider AL, et al. Predicting hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke: prospective validation of the HeRS score. *Medicine*. 2016;95(2).
101. Strbian D, Engelter S, Michel P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Annals of neurology*. 2012;71(5):634-41.
102. Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):261-5.
103. Levent Ö, Güner D, Uludağ İF, Tiftikçioglu Bİ, Zorlu Y. Risk Factors for Hemorrhagic transformation in patients with acute middle cerebral artery infarction. *Nöro Psikiyatri Arşivi*. 2015;52(4):342.

104. Tuttle JL, Sanders BM, Burkhart HM, et al. Impaired collateral artery development in spontaneously hypertensive rats. *Microcirculation*. 2002;9(5):343-51.
105. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013;304(12):H1598-H614.
106. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke*. 2002;33(3):735-42.
107. Fagan SC, Bowes MP, Lyden PD, Zivin JA. Acute hypertension promotes hemorrhagic transformation in a rabbit embolic stroke model: effect of labetalol. *Experimental neurology*. 1998;150(1):153-8.
108. Tejima E, Katayama Y, Suzuki Y, Kano T, Lo EH. Hemorrhagic transformation after fibrinolysis with tissue plasminogen activator: evaluation of role of hypertension with rat thromboembolic stroke model. *Stroke*. 2001;32(6):1336-40.
109. Elgebaly MM, Ogbi S, Li W, et al. Neurovascular injury in acute hyperglycemia and diabetes: A comparative analysis in experimental stroke. *Translational stroke research*. 2011;2(3):391-8.
110. Xing Y, Jiang X, Yang Y, Xi G. Hemorrhagic transformation induced by acute hyperglycemia in a rat model of transient focal ischemia. *Intracerebral Hemorrhage Research*: Springer; 2011. p. 49-54.
111. de Courten-Myers GM, Kleinholtz M, Holm P, et al. Hemorrhagic infarct conversion in experimental stroke. *Annals of emergency medicine*. 1992;21(2):120-6.
112. Kawai N, Keep RF, Betz AL. Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Brain Edema X*: Springer; 1997. p. 27-9.
113. Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B, Steinmetz H, Foerch C. Increased risk of hemorrhagic transformation in ischemic stroke occurring during warfarin anticoagulation: an experimental study in mice. *Stroke*. 2011;42(4):1116-21.

114. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(14):1489-96.
115. Hallevi H, Albright KC, Martin-Schild S, et al. Anticoagulation after cardioembolic stroke: to bridge or not to bridge? *Archives of neurology*. 2008;65(9):1169-73.
116. Hamann GF, Liebetrau M, Martens H, et al. Microvascular basal lamina injury after experimental focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2002;22(5):526-33.
117. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, et al. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials. *International Journal of Stroke*. 2015;10(5):686-91.
118. Zhou P, Wang Z, Yuan X, et al. Mixed lineage leukemia 5 (MLL5) protein regulates cell cycle progression and E2F1-responsive gene expression via association with host cell factor-1 (HCF-1). *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(24):17532-43.
119. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008;17(6):331-3.
120. Hankey GJ. Dual antiplatelet therapy in acute transient ischemic attack and minor stroke. *N Engl J Med*. 2013;369(1):82-3.
121. Landolfi A, Selvetella G, Cugino D, et al. Hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke is limited in hypertensive patients with cardiac hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2016;219:362-6.
122. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke-a Journal of Cerebral Circulation*. 2002;33(3):717-23.
123. Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *The Journal of nutrition*. 2006;136(6):1741S-9S.

124. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. Laboratory investigation. 2001;81(5):645.
125. Erten-Lyons D, Woltjer R, Kaye J, et al. Neuropathologic basis of white matter hyperintensity accumulation with advanced age. *Neurology*. 2013;81(11):977-83.
126. Zhou F, Chen B, Chen C, et al. Elevated homocysteine levels contribute to larger hematoma volume in patients with intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(4):784-8.
127. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338(15):1042-50.
128. Ribo M, Montaner J, Molina CA, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35(9):2123-7.
129. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabín J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;91(06):1146-51.
130. Wang B-R, Ou Z, Jiang T, et al. Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(11):2746-51.
131. Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials. *The Lancet Neurology*. 2004;3(8):493-5.
132. Austin R, Lentz S, Werstuck G. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell death and differentiation*. 2004;11(S1):S56.
133. Spence JD, Bang H, Chambless LE, Stampfer MJ. Vitamin intervention for stroke prevention trial: an efficacy analysis. *Stroke*. 2005;36(11):2404-9.

134. Tan S, Wang D, Liu M, Zhang S, Wu B, Liu B. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J Neurol*. 2014;261(5):905-12.
135. Sussman ES, Connolly Jr ES. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Frontiers in neurology*. 2013;4:69.



8. EKLER

ETİK KURUL KARARI



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Nazım KIZILDAĞ	
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI	Akut İskemik İnme Hastalarında Hemorajik Transformasyon Gelişimi ile Homosistein Düzeyleri Arasındaki İlişki	
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 03 Karar No: 08	Tarih: 22.04.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Doç.Dr.Zeynep KARAMAN ÖZLÜ
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.Yasemin ÇAYIR
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Dr.Öğr.Üy.Sinan YILMAZ
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye